

Année 1949

THÈSE

382
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MASSÉ Robert

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 5 Mai 1923 à Brest

Présentée et soutenue publiquement le

26 MAI 1949

**Stérilisation rapide des Lésions
Syphilitiques contagieuses
par la Pénicilline**

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur

IMPRIMERIE COMMERCIALE & ADMINISTRATIVE

17, RUE JEAN-JAURÈS — BREST

1 9 4 9

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MASSÉ.**

Prénom : **Robert.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

MASSÉ (Robert). — Stérilisation rapide des Lésions Syphilitiques contagieuses par la Pénicilline. — *Brest, I.C.A., 1949, in-8°, 68 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1949,
N°

2

MASSÉ (Robert). — Stérilisation rapide des Lésions Syphilitiques contagieuses par la Pénicilline. — *Brest, I.C.A., 1949, in-8°, 68 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1949,
N°

3

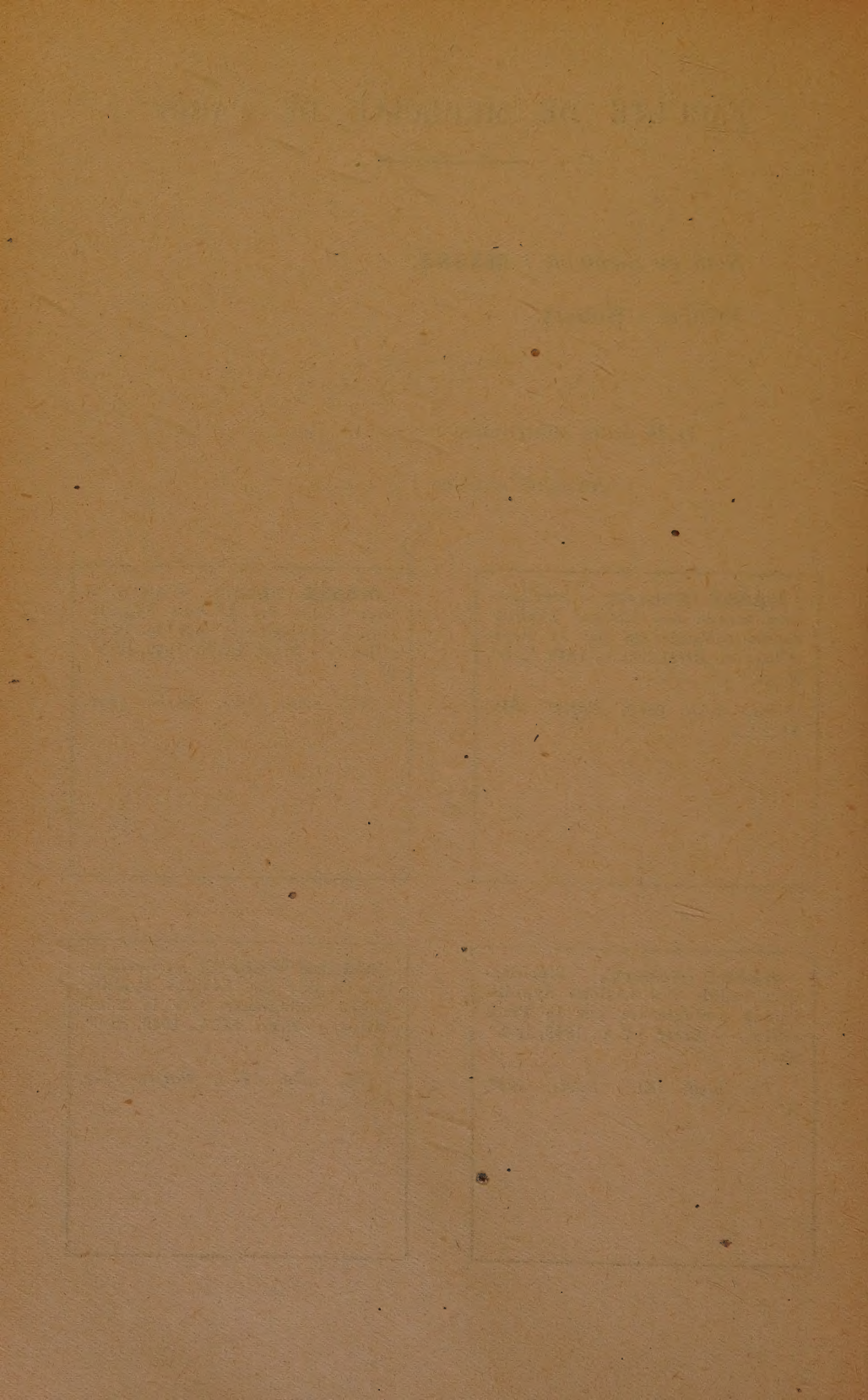
MASSÉ (Robert). — Stérilisation rapide des Lésions Syphilitiques contagieuses par la Pénicilline. — *Brest, I.C.A., 1949, in-8°, 68 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1949,
N°

4

MASSÉ (Robert). — Stérilisation rapide des Lésions Syphilitiques contagieuses par la Pénicilline. — *Brest, I.C.A., 1949, in-8°, 68 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1949,
N°



Année 1949

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MASSÉ Robert

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 5 Mai 1923 à Brest

Présentée et soutenue publiquement le

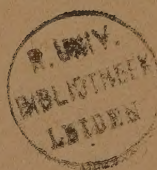
Stérilisation rapide des Lésions Syphilitiques contagieuses par la Pénicilline

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur

IMPRIMERIE COMMERCIALE & ADMINISTRATIVE

17, RUE JEAN-JAURÈS — BREST

1 9 4 9



DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HEITZ-BOYER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET, Membre de l'Institut.

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER (E.).
Anatomie pathologique	LEROUX (R.).
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL (P.).
Biologie médicale	VERNE (J.).
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.).
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.).
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.).
	CADENAT (F.M.).
	MONDOR (H.).
	QUENU (J.).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	N...
Clinique chirurgicale orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.).
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.).
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.).
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.).
Clinique des maladies du système nerveux ..	ALAJOUANINE (T.).
Cliniques médicales	BENARD (H.).
	LAROCHE (G.).
	HARVIER (P.).
	LIAN (G.).
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT (L.).
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.).
	LEVY-SOLAL (E.).
	PORTES (L.).
	VELTER (E.).
Clinique ophtalmologique	LEMAITRE (F.).
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHER (C.).
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.).
Clinique de puériculture	LELONG (M.).
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.).
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.).
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.).
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E.).
Clinique urologique	FEY (B.).

	MM.
Embryologie	GIROUD (A.).
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	BARIETY (M.).
Histologie	CHAMPY (C.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	JUSTIN-BESANÇON (L.).
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA (J.).
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (G.).
Médecine du Travail	DESOILLE (H.).
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.).
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	GALLIARD (H.).
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.).
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.).
Pathologie médicale	MOREAU (R.).
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.).
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.).
Physiologie	BINET (L.).
Physique médicale	STROHL (A.).
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Rhumatologie	COSTE (F.).
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.).
Thérapeutique	TURPIN (R.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		
	N...	Ophtalmologie	OFFRET.
Anatomie	DELMAS.	Oto-rhino-laryngol.	AUBIN.
	N., H DEBEYRE.	Parasitologie	BRUMPT, L.C.
	DELARUE.		FEVRE.
Anatomie pathol. .	Mlle GAUTHIER		HUGUIER.
	VILLARS.		LEGER.
	BONNET.	Pathologie chir. . .	PADOVANI.
Bactériologie	FASQUELLE.		PATEL.
	ETTORI.		ROUX.
Biochimie médic. .	SCHAPIRA.		RUDLER.
Dermato-Syphil. . .	DEGOS.		SICARD.
			N...
	COUJARD.	Pathologie expér.	MERKLEN.
Histologie	DESCLAUX.		BROUET.
	DEBRAY.		CACHERA.
Hydrologie	BOYER.		DECOURT.
	DEPARIS.		DREYFUS (G.).
Hygiène			FAUVET.
Médecine légale ..	DEROBERT.		GARCIN.
Neurochirurgie ...	PUECH.	Pathologie médic.	HAMBURGER.
Neurologie	DE SEZE.		KOURILSKY.
	DIGONNET.		LAMY.
	MAYER.		LENEGRE.
Obstétrique	SUREAU.		MARCHAL.
	VARANGOT.		MAURIC.
			SOLIE.

Pédiatrie	{	LAPLANE.	Physique médicale.	DJOURNO.
		MARIE (Jul.).	Psychiatrie	BARUK.
Pharmacologie ...		CHEYMOL.	Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Physiologie	{	BARGETON.	Urologie	COUVELAIRE R.
		PARROT.		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.			MM.	
Clinique chirurg...	{	AMELINE. FUNK-BRENTANO. MENEGAUX.	Clinique obstétric..	{	ECALLE. LACOMME.
Clinique médicale..	{	BOULIN. HAGUENAU. MOUQUIN.	Clinique ophthalmologique...		RENARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	Miles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

En témoignage de profond amour filial.

A ma Femme.

A ma Tante.

A ma Famille.

Aux Docteurs Pierre Cozanet et Jean Bardon.

A mes amis.

A Monsieur le Professeur H. Gougerot

Professeur des Maladies Cutanées et Syphilitiques

à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de notre
Jury de Thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé F.-P. Merklen

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Il nous a suggéré le sujet de cette Thèse
et aidé de ses précieux conseils. Qu'il
en soit ici remercié et veuille bien
croire à notre profonde reconnais-
sance pour la bienveillance qu'il nous
a toujours témoignée.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

M. le Professeur Henri MONDOR.
M. le Docteur Claude OLIVIER.
M. le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON.
M. le Professeur Agrégé CACHERA.
M. le Professeur E. DONZELOT.
M. le Professeur Agrégé M. LAMY.
M. le Docteur Louis RAMOND.
M. le Docteur Paul BANZET.
M. le Professeur Agrégé A. SIGARD.
M. le Docteur Guy ALBOT.
M. le Docteur H.-P. KLOTZ.
M. le Docteur A. RUBENS-DUVAL.

Au Docteur Maurice Mansour

Assistant à l'Hôpital Saint-Louis.

Nous lui devons nos premiers éléments
de Dermatologie et de Syphiligraphie.

INTRODUCTION

Au seuil de ce travail, nous voudrions rappeler, brièvement, les notions que nous possédons sur la contagiosité de la syphilis, leur évolution historique et l'intérêt capital qui s'attache à la disparition rapide du tréponème des lésions.

En découvrant, le 3 Mars 1905, le Tréponème pâle, SCHAUDINN a définitivement établi que la syphilis était une maladie infectieuse parfaitement autonome, et a fourni une base solide à l'étude du problème de sa contagiosité.

Le chancre syphilitique est évidemment contagieux, puisque portant à sa surface des tréponèmes, et, à ce sujet, il faut signaler que le chancre nain, où le germe se trouve en très grand nombre, est plus dangereux que le chancre géant où il est même parfois très difficile à mettre en évidence.

Le chancre est-il contagieux pendant son incubation ? MILIAN [95] a étudié la question, et, se basant sur des arguments histologiques et cliniques, répond affirmativement. Cette notion est, bien entendu, importante sur le plan théorique, mais ne saurait avoir une grande portée pratique, l'attention du malade n'étant, à ce stade, attirée par aucune lésion cutanéomuqueuse.

La contagiosité des lésions secondaires, qui paraît maintenant une évidence, n'est pourtant pas de connaissance très ancienne. En effet, en 1853, LANGLEBERT pouvait encore répondre à une malade inquiète pour ses proches : « Vos boutons n'étant que des accidents secondaires ne sont pas contagieux. »

C'est RICORD qui, à l'époque, se faisait le champion de cette conception. Il se basait sur des expériences dont la critique, à la lumière de nos connaissances actuelles, est facile. Chancre syphilitique et chancre mou ne pouvaient, à l'époque, être distingués. Quand on inoculait au porteur

lui-même le suc de raclage du chancre, le résultat était positif lorsqu'il s'agissait de chancrelle et l'on en concluait que le chancre syphilitique était inoculable.. D'un autre côté, c'est au porteur lui-même que l'on inoculait le prélèvement fait sur les lésions secondaires, et le résultat était évidemment négatif en raison de la non-réceptivité tégumentaire actuellement bien connue.

Il fallut attendre les expériences d'inoculation de la syphilis au sujet sain par WALLACE, WALLER, l'Anonyme du Palatinat entre autres, pour convaincre enfin ceux que la méthode des confrontations de ROLLET n'avait pu persuader.

Parmi les lésions secondaires, ce sont les plaques muqueuses qui sont les plus dangereuses. La « plaque muqueuse, voilà l'ennemi », disait FOURNIER. Elles le sont d'autant plus qu'elles ne paraissent pas toujours évidentes, qu'elles siègent dans les régions de contact sexuel et qu'elles fourmillent de tréponèmes. La roséole, elle, n'est habituellement pas un facteur de contagion.

La syphilis tertiaire nous retiendra peu. Les gommés, en effet, contiennent peu de tréponèmes et ne semblent pas avoir occasionné beaucoup de contagies. Certaines observations sont, du reste, contestées.

Enfin, nous noterons les cas de contamination par des lésions syphilitiques protégées par du tissu sain signalées par MANOUELIAN [84], certaines lésions érythémateuses portent à leur surface le tréponème pâle. Ces faits sont rares.

La syphilis congénitale est, dans ses lésions cutanéomuqueuses, parfaitement superposable à la syphilis acquise et les lésions syphilitiques du nourrisson fourmillent de tréponèmes ; elles sont particulièrement contagieuses.

Ce bref rappel nous permet d'insister sur l'intérêt capital qui s'attache à la disparition rapide du tréponème sur les lésions syphilitiques. Une vieille croyance populaire a maintenant vécu, du moins nous l'espérons : le sujet à qui l'on venait d'annoncer qu'il était syphilitique n'avait qu'une hâte : contaminer un autre sujet, afin d'atténuer la virulence de sa propre maladie.

Il n'en reste pas moins qu'un porteur de tréponèmes est un danger considérable, tant au point de vue familial que social. Il peut propager la syphilis, non seulement par contagé vénérien, mais aussi accidentellement, facteur de « syphilis imméritées ».

Il est logique de penser que la contagiosité peut être appréciée par l'examen des tréponèmes à l'ultra-microscope. La contagion par les granules spirochetogènes n'est, en effet, guère admissible.

Ainsi, quel que soit le traitement appliqué, le premier but qui doit être atteint — et dans les délais les plus brefs — est la disparition rapide des tréponèmes à la surface des lésions syphilitiques contagieuses.

LA PÉNICILLINE DANS LA SYPHILIS EN GÉNÉRAL

Depuis les premiers travaux de MAHONEY, ARNOLD et HARRIS à la fin de 1943 [81], l'action de la Pénicilline sur la syphilis a été étudiée par la plupart des syphiligraphes, et si ce nouveau produit n'a pas réalisé tous les espoirs qu'on avait mis en lui, il n'en demeure pas moins d'un intérêt considérable.

Dès le début de ce très court exposé sur le Traitement de la syphilis par la pénicilline, il faut signaler que, lorsqu'elle est employée pendant l'incubation de la maladie, elle amène :

- une augmentation du délai d'apparition du chancre ; 60 à 70 jours au lieu de 26 ;
- une augmentation du délai de virage sérologique : 4 à 5 mois au lieu de 45 jours ;
- un aspect atypique des lésions primaires ;
- un examen à l'ultra-microscope souvent impossible [62].

Les *doses* qui ont été utilisées sont très variables, de quelques dizaines de milliers d'unités à une quinzaine de millions et plus.

Le *mode d'utilisation* est pratiquement toujours la voie intra-musculaire. On a, en effet, renoncé aux autres voies d'injection, les infiltrations intra-dermiques ne sont que simple curiosité de laboratoire (CAPELLI) [17], la pénicilline per os perd son activité et a été déconseillée dans la syphilis humaine par LEVADITI [67] et par KOLMER [63]. SCHWENLEIN [116] et ses collaborateurs avaient préconisé l'administration intra-rachidienne dans les syphilis nerveuses, mais MOORE et REYNOLDS [100], par contre, l'ont proscrite, et elle est très généralement rejetée en raison de ses dangers. On n'utilise pas non plus l'injection intra-veineuse proposée par LOEWE, ni la voie intra-musculaire continue, préconisée par TURTON [128].

Mais l'on s'est rapidement heurté au problème de la fréquence des injections intra-musculaires qui, pour maintenir un taux efficace, doivent être répétées toutes les 3 heures.

L'on a étudié la question des *véhicules retard*, ils sont multiples. Pour DUREL, une dose de 300.000 unités dans une solution de polyvinylpyrrolidone hyperconcentrée à 25 % donnerait une concentration sanguine efficace pendant 6 à 8 heures et 3 ou 4 injections par 24 heures pourraient être suffisantes.

Les solvants vaso-constricteurs ne sont peut-être pas sans inconvénients. Le milieu de ROMANSKI (huile d'arachides additionnée de 1 à 6 % de cire d'abeille blanchie au soleil) reste un des meilleurs milieux huileux, et pourrait prolonger l'action de la pénicilline pendant près de 24 heures.

Dans le service de notre Maître, le Professeur Agrégé MERKLEN, la technique de MACHADO ESPINOZA [43] a été utilisée jusqu'à ces temps derniers : la pénicilline, en solution dans 5 cc3 d'eau bi-distillée contenant 2 % de Citrate de Soude et 2 % de Novocaïne, est mélangée à 5 cc3 du sang du sujet prélevé par ponction veineuse et injectée par voie intra-musculaire ; elle maintient une concentration efficace de 8 à 12 heures pour 200.000 à 300.000 unités.

La méthode de SULLIVAN obtiendrait une action efficace pendant 24 heures, en recourant à une combinaison de novocaïne et de pénicilline G en solution huileuse.

Il faut, du reste, signaler que, d'une façon générale, toutes les durées d'efficacité indiquées ne sont qu'assez approximatives, susceptibles de très fortes variations individuelles, et qu'elles ne correspondent, dans l'ensemble, qu'à une concentration de pénicilline de l'ordre de 0,03 à 0,04 U O par cc, alors que le tréponème nécessiterait, pour sa destruction, des concentrations sanguines de l'ordre de 0,078 (MAC DERMOTT).

L'administration de pénicilline aux syphilitiques, si elle est habituellement très bien tolérée, peut cependant provoquer deux ordres d'*incidents* :

1° Réactions d'Herxheimer. La plus courante est de loin la fièvre. Clocher thermique de 38 à 40° avec céphalée et asthénie, survenant de 5 à 9 heures après la première

injection et cédant habituellement en quelques heures. On a même voulu voir là un élément diagnostique important chez un syphilitique méconnu, traité par la pénicilline pour une autre raison. La fréquence de cette poussée thermique, que l'on recherche par la prise systématique et fréquemment répétée de la température, serait de l'ordre de 50 % dans les syphilis primaires séro-négatives, de 80 % dans les syphilis primaires séro-positives et de 95 % dans les syphilis secondaires. Elle n'existerait pas pour les syphilis tertiaires ou tardives.

A côté de la fièvre, il faut mentionner les réactions d'Herxheimer locales qui l'accompagnent souvent du reste : douleur et congestion au niveau des lésions cutanéomuqueuses et de l'adénopathie dans la syphilis primo-secondaire. Dans les syphilis viscérales, les réactions peuvent amener des accidents qu'évitent généralement quelques injections de Cyanure de mercure précédant le traitement pénicilliné.

2° Réactions d'intolérance dues à la Pénicilline elle-même. L'urticaire est un incident classique mais rare. Notre Maître, le Professeur Agrégé MERKLEN, a observé un cas d'urticaire généralisé et géant, d'une particulière ténacité. On peut citer également l'œdème de Quincke, le prurit, l'herpès. L'érythrodermie est exceptionnelle.

Différentes formes de Traitement par la Pénicilline sont encore actuellement discutées :

La Pénicillinothérapie isolée a été préconisée. Aux doses de 1.200.000 unités (MAHONEY) [82], l'action est nette et rapide. Le tréponème disparaît très rapidement des lésions, l'épidermisation se fait en 3 à 7 jours, les adénopathies régressent plus lentement. Les syphilis secondaires et les chancres phagédéniques sont un peu plus résistants. Au total, cependant, les accidents ne régressent guère plus vite qu'avec les médicaments classiques. Les résultats sérologiques, d'un autre côté, sont loin d'être immédiats et le traitement pénicilliné se heurte à cette *inertie sérologique* que l'on connaît bien maintenant.

Dans les chancres à la période pré-sérologique, sur 19 malades, LEIFER [66] en a vu 9 dont, cependant, les

réactions virèrent et mirent près de 4 mois à se négativer. A la période sérologique, les résultats ne sont évidemment pas plus rapides, 60 à 120 jours au moins sont nécessaires avant la négativation.

Actuellement, la dose de 2.400.000 unités est considérée comme minimum, la dose de 4 à 5 millions relativement courante dans la pénicillinothérapie isolée d'attaque. Les résultats sont peut-être plus favorables, mais non encore très rapides.

Au total, deux faits sont acquis :

- l'activité habituelle et relativement rapide de la pénicilline ;
- l'absence d'accidents graves (GUGEROT). [55]

Les *échecs* de ce traitement ne sont pas rares : 15 % en moyenne dans les syphilis pré-sérologiques et dans les syphilis secondaires. (Comité de Recherches Médicales des Etats-Unis.)

Sans doute, la pénicilline rend-elle négative la recherche des tréponèmes à l'ultra-microscope, mais, ensuite, elle reste pratiquement sans effet sur les lésions mêmes ou sur la sérologie. Dans une observation, TYSON a dû associer la pyrétothérapie à la pénicilline pour obtenir la guérison. [129]

Enfin, et surtout, les *récidives cliniques et sérologiques* sont loin d'être négligeables. Sur une statistique de 11.000 cas suivis pendant 2 ans, UDO WILE [134] les évalue à 20 %. Après une cure isolée de 1.200.000 à 4.800.000 unités, MOORE, en 1948, en a noté 15 à 25 %.

Cette résistance sérologique, ces échecs, ces rechutes en grande proportion, ainsi que le défaut de recul qui existe encore pour les malades dont la guérison semble se maintenir, ont amené la plupart des syphiligraphes à *compléter la cure pénicillinique par les anciens médicaments classiques*, et on a ainsi réalisé différentes modalités de traitement dont nous citerons les principales :

- Arseno-pénicillinothérapie.
- Bismutho-pénicillinothérapie.
- Arseno-Bismutho-pénicillinothérapie.
- Argyro-pénicillinothérapie.

Bien peu sont restés fidèles à la pénicillinothérapie

massive isolée. Cependant, BOLGERT [11], se basant sur les travaux expérimentaux de BESSEMANS et DEROM, semble obtenir avec des doses de 15.000.000 d'unités des résultats satisfaisants et relativement durables.

Quel que soit le traitement d'attaque que l'on désire appliquer, il faut souligner les *principales indications de la pénicilline*, indications sur lesquelles l'unanimité est à peu près faite :

— Tout d'abord, elle est dénuée de tout danger, et peut, de ce fait, être prescrite chez les femmes enceintes, chez les sujets tarés : tuberculeux pulmonaires, hépatiques, rénaux, intolérants aux médications habituelles ou chez lesquels elles sont formellement contre-indiquées.

— Elle est d'une indication absolue dans les cas où les traitements classiques ont été inefficaces. Elle peut alors, si elle est loin d'assurer constamment la guérison, être d'un précieux secours.

— Elle peut lutter efficacement contre les intolérances aux autres anti-syphilitiques. Dans le cas de l'arsenic, elle rend quelques services dans le traitement de l'érythodermie et elle semble avoir une certaine action préventive, mais c'est surtout dans les traitements bismuthiques qu'elle est un auxiliaire incomparable. Elle permet de traiter efficacement la stomatite, si difficile sans elle à juguler. Elle permet également, administrée préventivement, de faire supporter sans incident des doses très élevées de bismuth soluble, telles que l'injection quotidienne de Bivatol.

— Elle est pratiquement la seule médication utilisable dans certaines formes de syphilis secondaire : ictère ou néphrite syphilitique, méningite syphilitique aiguë.

— Dans la syphilis tardive, on l'utilise avec profit dans les lésions cardio-vasculaires, dans l'atteinte hépatique, mais surtout dans la neuro-syphilis ; dans la paralysie générale, elle donnerait des résultats au moins aussi bons que la malariathérapie. Dans la statistique de STOKES et STEIGER on relève, en effet, 10 améliorations sur 16 pour la paralysie générale, 44 améliorations sur 51 pour le tabés.

— Mais enfin, et surtout, la pénicilline amène la disparition des tréponèmes de la surface des lésions, avec une

rapidité spectaculaire (DEGOS) [29] jamais observée par l'action des anti-syphilitiques classiques. C'est là le point particulier que nous voulons approfondir ici, en envisageant successivement :

— l'action des médications classiques sur la stérilisation des lésions ;

— l'action de la pénicilline sur le tréponème en expérimentation et en clinique ;

— nos propres observations sur la disparition du tréponème sous l'influence de doses limitées de pénicilline dans les syphilis récentes.

ACTION TRÉPONÉMICIDE DES ANTI-SYPHILITIQUES CLASSIQUES

Nous étudierons successivement les médicaments arsenicaux et bismuthiques qui représentaient, avant la pénicilline, les produits les plus rapidement actifs dans le traitement des syphilis récentes, primaires et secondaires.

ARSENIC. — LES ARSENICAUX TRIVALENTS : le novarsenobenzol et le sulfarsenobenzol sont actuellement à peu près seuls utilisés en pratique courante.

L'activité expérimentale de ces produits a été précisée, chez le lapin et la souris, par les expériences de LEVADITI [68]. Chez le lapin, avec une dose de 0 g 15 de novar par kilogramme, en injection intra-veineuse unique, cet auteur a obtenu la stérilisation du chancre en 48 heures. D'abord immobilisation puis disparition du tréponème, mais le corps du syphilome contient encore des tréponèmes nombreux, décelés par l'imprégnation argentique. Dans la syphilis inapparente de la souris, la dose de 0 g 10 de novar réalise une stérilisation réelle vérifiée par l'inoculation au lapin, de foie, de rate, de ganglions, de cerveau de la souris ainsi traitée.

Chez l'homme, le novar est injecté uniquement par voie intra-veineuse, le sulfar, soit par voie intra-veineuse, soit par voie intra-musculaire ou sous-cutanée. Leur posologie est assez analogue : dose initiale de 0 g 15 ou 0 g 12, dose maxima par injection correspondant à 0 g 15 par kilogramme de poids corporel (sans dépasser 1 g 20 voire 1 g 05 ou même 0 g 90), dose totale par série de 0 g 10 par kilogramme (sans dépasser 8 gr.).

Parallèlement à l'évolution des lésions cliniques, la disparition du tréponème des lésions primaires et secondaires permet d'apprécier l'activité des doses utilisées et des diverses modalités d'emploi des arsenicaux trivalents.

Les petites doses semblent relativement peu efficaces et, avec 0 g 15 et même 0 g 30, les tréponèmes restent inchangés à la surface des lésions.

La dose stérilisante, d'après MILIAN, serait de l'ordre de 0 g 60. La dose de 0 g 45 serait la première à faire baisser le nombre des germes, et celle de 0 g 60 serait nécessaire pour assurer leur disparition. C'est une des raisons qui a conduit, dans les traitements progressifs, à rapprocher les doses croissant au rythme moyen de 0 g 15 par jour, et même à substituer à la progression lente augmentant de 0 g 15 par dose, une progression plus rapide, de façon à atteindre plus vite les doses efficaces de 0 g 60.

Avec la méthode ancienne : 0 g 15 le premier jour, 0 g 30 le deuxième, 0 g 45 le quatrième, 0 g 60 le septième, il fallait donc attendre une semaine avant d'obtenir la dose stérilisante ; on a proposé une méthode comportant des doses fortes rapidement croissantes et accélérées : la première injection est de 0 g 15 ou 0 g 30. Dès le lendemain ou le surlendemain on fait 0 g 60 et trois jours après 0 g 90. Dans ce cas, la dose stérilisante est atteinte le deuxième ou le troisième jour.

POLLITZER a préconisé une méthode qui assure d'emblée un taux d'arsenic élevé, en injectant 0 g 90 de novar ou de sulfar trois jours durant. On peut, le premier jour, tâter la susceptibilité du sujet par une injection de 0 g 15. P. CHEVALIER [19] [23] a apporté à ce procédé des perfectionnements qui lui permettent d'être bien toléré : le sujet reste au repos absolu, alité ; il est au régime lacté intégral, et, précaution capitale, l'injection doit être poussée très lentement, en au moins vingt minutes. Avec cette méthode, l'examen à l'ultra-microscope est souvent négatif le lendemain, il l'est, en tous cas, régulièrement au 3^e jour.

LES ARSÉNONES OU ARSÉNOXYDES. — Les produits utilisés sont le mapharsen américain ou fontarsan français et les dérivés de la dichlorarsine (Chlorarsen, Fontarsol, 4.000 M). Connus et abandonnés par EHRLICH en raison de leur toxicité expérimentale, les arsénoxydes ont été repris récemment par les auteurs nord-américains, puis, en France, par P. DUREL qui préféra vite le Fontarsol au Fontarsan. La meilleure

technique d'administration semble être la technique rapide des injections intra-veineuses quotidiennes des 20 jours de PILLSBURY ou des 15 à 20 jours de DUREL, en tâtant la tolérance le premier jour par une demi-dose. La dose quotidienne est de 2 mgr par Kg de poids du malade, sans dépasser 16 centigrammes.

La toxicité de ce produit est diversement appréciée. DUREL [37] rappelle la formule de VOETGLIN : « L'Arsénone est dix fois plus actif mais dix fois plus toxique que le novar. » Pour H. GOUGEROT [58], il est 15 fois plus actif mais 37 fois plus toxique que le novar.

La stérilisation des lésions en syphilis humaine, avec le traitement comprenant une demi-dose le premier jour, une dose complète les jours suivants, est réalisée, d'après les examens ultra-microscopiques effectués par P. DUREL : dans 25 % des cas le deuxième jour, dans 50 % des cas le troisième jour, dans 20 % des cas le quatrième jour, dans les 5 % restants le cinquième jour.

Les résultats de DEGOS, HEWITT et J. PINARD [28] sont moins satisfaisants : sur 17 cas, l'ultra a été négatif le troisième jour dans 25 % des cas, en moyenne le sixième jour pour le reste, mais avec une négatation réalisée seulement au onzième jour.

Pour TOURAINE, LORTAT-JACOB, RUEL et GOSSET [123], les tréponèmes disparaissent plus rapidement (1 à 3 jours).

Au total, les arsénones qui ont été préconisés dans les syphilis urgentes et socialement dangereuses, ne donnent au fond pas de résultats plus rapides que les arsenobenzènes, surtout si l'on a recours à la méthode POLLITZER. Leur toxicité et les accidents qu'ils ont provoqués les ont d'ailleurs pratiquement fait abandonner en France après quelques années d'essai.

ARSENICAUX PENTAVALENTS. — Le stovarsol et ses dérivés : acétylarsan, tréparsol, ne peuvent remplacer les autres arsenicaux dans les cures d'attaque de la syphilis. Dans des travaux anciens sur la spirillose des poules, SEZARY et POMARET avaient noté une dose stérilisante de 0 g 044 par Kg pour le novar et de 0 g 09 à 0 g 10 pour le stovarsol.

BISMUTH. — La découverte de l'application du bismuth au traitement de la syphilis, par SAZERAC et LEVADITI, en 1921, a marqué une grande étape de la chimiothérapie de la syphilis.

Expérimentalement, les essais sur la spirillose des poules ont montré que les sels solubles ont une activité expérimentale 6 à 8 fois plus importante que celle des sels insolubles. Les injections intra-veineuses se sont montrées 2 fois moins actives que les injections intra-musculaires (POMARET et DIDRY). Il faut dans la spirillose des poules, pour stériliser un kilogramme de poule en injection musculaire, de 0 g 010 à 0 g 018 en bismuth soluble et de 0 g 070 à 0 g 120 de bismuth insoluble. [110]

LEVADITI, sur la souris, a montré que « la dose de Bismuth capable de déterminer la lyse totale des tréponèmes est située entre 1 mg et 0 mg 5 pour 20 g, soit entre 0 g 05 et 0 g 025 par Kg. Cette dose apparaît supérieure à celle qui provoque la guérison du syphilome chez le lapin (5 mg par kilogramme). »

Au total, il est à noter que chez l'homme la dose stérilisante du lapin serait toxique : 0 g 60 de bismuth soluble, 3 g de bismuth insoluble pour un sujet de 60 Kg. On est donc obligé de fractionner la dose active.

Chez l'homme, le bismuth se prescrit sous diverses formes : sels oléo-solubles, sels demi-solubles, sels insolubles, bismuth colloïdal, sel hydro-soluble.

En pratique, dans les syphilis actives récentes, c'est aux bismuth oléo-solubles que l'on a recours, classiquement au rythme de 2 injections intra-musculaires par semaine.

La Stérilisation du chancre est obtenue, d'après LEVADITI [74], en 2 à 5 jours. MILIAN, BOULLE et MANSOUR [94] ont eu 6 ultras tous négatifs après 2 injections de 7 cg 5 de bismuth métal (Buthylthiolaurate de Bismuth) en une semaine, et sur 14 autres cas récents, traités par 15 cg de bismuth métal deux fois par semaine, 7 ultra-négatifs après la première injection (au 3^e ou 4^e jour), 5 après la deuxième injection (3 fois le lendemain, 2 fois 2 ou 3 jours après), les deux derniers après la 3^e et la 4^e injection.

Clément SIMON a souligné les résultats variables obtenus

par différents chercheurs et invoque, d'une part, le facteur « chercheur » (technique, patience, conscience), d'autre part, le facteur « chancre ». Celui-ci porte à sa surface plus ou moins de germes. Le tréponème peut être, sur certaines lésions, très difficile à mettre en évidence, même avant tout traitement. C'est ainsi que CLAVEL [21] note l'ultra-négatif 36 à 48 heures après la première injection ; Georges LEVY [75] seulement après 2, 3, 4, 5 et même 6 injections ; Clément SIMON et BRALEZ dès la 2^e ou la 3^e injection, parfois même dès la première. [118]

DEGOS, LORTAT-JACOB et MAURY [26] ont traité des malades par des cures de 20 injections tri-hebdomadaires de bismuth et concluent : « L'action comparative sur la disparition des tréponèmes reste en faveur de la pénicilline et de l'arsenic. Avec ce dernier, les tréponèmes disparaissent presque toujours le 2^e ou le 3^e jour alors qu'ils disparaissent du 2^e au 6^e jour avec le bismuth. »

MERCURE. — Les deux formes les plus utilisées de ce produit sont :

— les injections intra-veineuses de cyanure de mercure au rythme d'une injection quotidienne ou tous les 2 jours.

— les injections intra-musculaires d'huile grise ou, mieux, d'huile grise argentique (Arqueritol), une injection par semaine de 7 à 8 cg de mercure.

Les données expérimentales, les études faites sur la spirillose des poules, montrent que chez l'homme la dose stérilisante de la poule serait au-dessus de la limite toxique.

Le mercure ne peut guère être utilisé seul dans le traitement d'une syphilis primo-secondaire. Si le cyanure de mercure est précieux pour éviter, dans une certaine mesure, les réactions d'Herxheimer et peut préparer aux médicaments plus actifs dans certains traitements d'attaque, son action stérilisante sur le tréponème paraît assez limitée. H. GOUGEROT signale cependant dans le traitement mercuriel la disparition des tréponèmes en 8 à 15 jours.

IODE. — L'iode et les iodures n'ont pas, expérimentalement, d'action évidente. Ils ne sont d'ailleurs pas utilisés dans le traitement d'attaque des syphilis récentes.

Tels sont, rapidement esquissées, les activités tréponémicides des anti-syphilitiques classiques.

Le délai de disparition du tréponème des lésions cutanéo-muqueuses peut être résumé en un bref tableau, en soulignant que les délais indiqués sont évidemment des moyennes susceptibles d'assez grandes variations individuelles :

[illegible]

Avant de passer à l'étude de l'action tréponémicide de la pénicilline, signalons qu'un autre antibiotique d'application récente, la streptomycine, n'est guère douée d'une grande activité sur le tréponème. FISKEN et GRUHZIT [45] lui déniaient toute activité ; DUNHAM et RAKE [34] lui en reconnaissent une, extrêmement faible : son action curatrice sur la syphilis serait 3.000 fois moins forte que celle de la pénicilline.

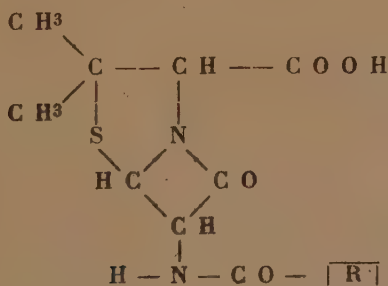
ACTION TRÉPONÉMICIDE EXPÉRIMENTALE DE LA PÉNICILLINE

Découverte par Alexander FLEMING en 1928, étudiée en 1932 par A. FLEMING, FLOREY et l'école d'Oxford, purifiée en 1940 par FLOREY, Chaim ABRAHAM, HEATLEY, JEANNINGS, etc..., la pénicilline a réalisé un considérable progrès dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Origine et Composition chimique. — La pénicilline a été retirée pendant longtemps des cultures de *penicillium notatum*. Elle est actuellement fabriquée à partir de la souche Q 176 provenant d'une culture de pénicilline *chrysogenum* qui aurait été soumise pendant une longue durée à l'action des rayons X.

La synthèse en a été réalisée en 1946 par Vincent du VIGNEAUD, synthèse restée d'ailleurs une pure curiosité de laboratoire sans portée pratique et industrielle.

Jusqu'à ces temps derniers, on utilisait un produit qui était un mélange, en proportion variable, de quatre pénicillines très voisines de formule d'ensemble :



Le radical R est variable. La pénicilline F est la pen-tenyl-pénicilline, la pénicilline G la benzyl-pénicilline, la pénicilline X la parahydroxybenzyl-pénicilline, la pénicilline K la n. heptyl-pénicilline.

La forme thérapeutique habituelle de ces produits est réalisée par la saturation à l'état de sel sodique ou calcique de la fonction acide COOH.

Actuellement, la stabilité de la pénicilline G, à la température ordinaire, à l'état sec, à l'abri des microbes producteurs de pénicillinase et de clarase, a orienté l'industrie vers la sélection des souches essentiellement productrices de benzyl pénicilline et vers la fabrication presque exclusive de pénicilline G, pure cristallisée, constante dans sa composition et son activité bactériostatique, bactéricide et bactériolytique. Sa thermostabilité assure sa conservation en flacon stérile sans précaution spéciale de basse température. Cependant il ne faut pas ignorer qu'une fois dissoute, en présence d'eau, elle perd sa stabilité et doit être conservée à la glacière et utilisée le plus rapidement possible.

Rappelons, enfin, que l'unité Oxford (U. O.) est la quantité qui, ajoutée à 50 cc3, empêche la pousse d'une souche étalon de staphylocoque doré. L'unité Internationale (U. I.) équivaut à 0,6 microgramme de pénicilline G standard internationale.

Mode d'Action de la Pénicilline. — Le processus intime de l'action de la pénicilline est inconnu. Elle diffère des antiseptiques communs comme le phénol, en ce qu'elle n'est pas un poison protoplasmique. Elle est, par contre, très proche des sulfamides qui inhibent le développement de la cellule. Elle a une action sur le déroulement normal de certaines transformations métaboliques, amenant ainsi un arrêt de la croissance du germe et de sa reproduction et, éventuellement, sa mort. Elle agit à une dose tellement faible, qu'on peut la rapprocher de l'activité de certains enzymes très actives et la considérer comme une partie d'enzyme ou un système enzymatique. C'est un bactério-statique.

La majorité des auteurs avait pensé qu'elle n'était que bactériostatique, mais avec DAWSON, NETTI, etc..., on a pu mettre en évidence un pouvoir bactéricide, pouvoir qu'avait d'ailleurs soupçonné FLEMING. La pénicilline amènerait la mort des germes pendant leurs phases de multiplication, mais non pendant leurs phases de latence. Enfin, la péni-

cilline serait également un agent bactériolytique amenant une destruction et une disparition des germes.

Au total donc, son mode d'action est triple : bactériostatique, bactéricide, bactériolytique.

Résultats expérimentaux initiaux. — Peu de temps après les premières publications de MAHONEY, DUNHAM et RAKE [34] montrèrent que des concentrations de pénicilline de 1.000 à 2.000 U. O. par cc3 affectaient la mobilité du tréponème pâle in vitro. Les germes provenaient de testicules de lapin infectés expérimentalement et atteints d'orchite aiguë.

EAGLE et MUSSELMAN [39-40] ont également démontré que la pénicilline avait un effet spirocheticide sur des cultures artificielles de certaines souches de tréponèmes, souche REITER en particulier.

Les chercheurs ont tenté d'établir la dose nécessaire et suffisante pour amener la stérilisation dans la syphilis expérimentale du lapin, mais les résultats sont assez variables.

Expérimentation in vitro. — Elles ont été de trois types. BESSEMANS et DEROM [8] ont utilisé deux procédés :

— un fragment frais de 1 mm3 provenant d'un syphilome testiculaire de lapin, très riche en tréponèmes ;

— une émulsion syphilomateuse dans du sérum physiologique et contenant 2 à 3 tréponèmes par champ microscopique.

Ils ont eu recours à des solutions de pénicilline dans du sérum physiologique contenant respectivement 100, 1.000 et 10.000 U. O. par cc3.

Après 3 heures d'action à 37°, la pénicilline fut tréponémicide in vitro à la concentration de 10.000 U. O. par cc3. Une concentration de 1.000 U. O. par cc3 ne le fut que partiellement. Dans d'autres expériences, utilisant des concentrations de 50 U. O. au cc3, ces auteurs ont obtenu une immobilisation du tréponème, mais aucune diminution de son pouvoir pathogène.

EAGLE et MUSSELMAN ont employé des cultures de la souche REITER de tréponème, souche obtenue à partir du tréponème pâle mais non pathogène et différent de la

morphologie du tréponème syphilitique. Cette souche pousse de façon exubérante dans le milieu au thioglycolate enrichi par 1/10 de son volume de sérum de lapin chauffé.

Une concentration de 0,01 U. O. par cc3 est déjà spirochéticide in vitro, mais la rapidité d'action augmente avec la concentration en pénicilline, pour atteindre un maximum pour 0,1 à 0,25 U. O. par cc3. A ce taux, 99 % des organismes sont non viables dans les 12 heures. Cet effet n'est pas augmenté par de plus fortes concentrations de l'antibiotique.

A noter que, in vitro, la perte de la mobilité des tréponèmes correspond à des doses déjà stérilisantes, et il ne serait plus possible, avec ces germes immobiles, d'obtenir de nouvelles cultures.

Action expérimentale in vivo. — On a tout d'abord éliminé l'administration de pénicilline per os : LEVADITI [67] admet que la pénicilline per os donnée à des lapins à la dose de 40.000 U. O. par Kg, en dix prises, trois par jour (dose efficace et stérilisante en injections intra-musculaires), est résorbée en quantité suffisante pour exercer une action curative, mais les récides sont très fréquentes. La disparition des tréponèmes des lésions se produit en 4 à 6 jours, la cicatrisation du chancre à partir du 6^e jour. Si on instille la pénicilline directement dans le duodénum, les tréponèmes disparaissent en 24 à 48 heures et le chancre se cicatrise en 5 à 9 jours. KOLMER [63-64], par contre, a dû administrer 500.000 U. O. par Kg per os pour obtenir une disparition temporaire du tréponème. Ces doses correspondraient donc à 30.000.000 U. O. pour un homme de 60 Kgs et même plus, car chez l'homme les doses curatrices par Kg sont plus élevées que chez le lapin.

BESSEMANS et DEROM [7], dans la syphilis de la souris, ont obtenu une stérilisation complète, y compris celle de l'encéphale, avec une dose totale de 800.000 U. O. par Kg en 8 jours dans les cas récents, de 1.200.000 U. O. par Kg en 11 jours et demi dans les cas anciens.

LEVADITI et VAISMAN [71-72] notaient, dès fin 1944, chez le lapin, avec des doses variant au total entre 7.500, 10.000 et 80.000 U. O. injectées soit localement, soit par voie intra-

veineuse, une disparition des tréponèmes en 24 heures, et la cicatrisation des lésions en 5 jours ; ils posaient la question de savoir s'il s'agissait d'une action profonde et durable.

En Juin 1945, ces auteurs obtenaient une stérilisation profonde chez les lapins syphilités, en leur administrant en un temps relativement restreint, par injections intra-musculaires répétées, des doses de 40.000 U. O. par kilo. Etudiant plus spécialement le sort des tréponèmes chez le lapin traité par la pénicilline, ils notaient que, sous l'influence d'un traitement de 6.000 à 40.000 U. O. par Kg, le chancre a perdu sa virulence en 48 heures : les tréponèmes deviennent rares à partir de la 24^e heure, mais, si certains présentent des altérations manifestes, ils sont retrouvés en grand nombre sur des coupes imprégnées à l'argent. La perte du pouvoir pathogène précède de beaucoup la résorption totale des germes.

Effet de la Pénicilline sur la morphologie du tréponème.

On sait que les antibiotiques produisent, avant de les détruire, une modification de l'aspect des germes. Ainsi on a observé que les substances antibiotiques produites par les actinomyces ont une influence sur la croissance du bacillus microïdes, qui s'allonge et prend une taille géante avec souvent un certain polymorphisme. De même, les cultures de Clostridium Welchi poussant en présence de pénicilline à des doses inférieures à celles qui inhibent complètement la croissance, présentent un allongement considérable de la majorité des cellules et la taille peut atteindre dix fois la taille initiale.

C'est dans le laboratoire de H.-G. SLEEPER que l'on a noté pour la première fois les changements de longueur du tréponème pâle sous l'action de la pénicilline. Signalons que l'augmentation de longueur augmente progressivement jusqu'à ce que l'ultra soit négatif. L'action de la pénicilline sur la morphologie du tréponème a été approfondie en clinique.

Enfin, la pénicilline in vivo détruit vraisemblablement les capacités de reproduction du tréponème avant d'annihiler ses fonctions de locomotion. Des tréponèmes, mis en présence d'une solution de 1.100 U. O. par cc3 de pénicilline partielle-

ment purifiée, n'ont pas provoqué de symptômes pathologiques chez le lapin après une période de deux mois, bien que beaucoup de germes soient restés encore mobiles lors de l'inoculation.

Activité expérimentale des différentes pénicillines. — Les conclusions des auteurs diffèrent. DUNHAM et RAKE [34] pensent que la pénicilline G n'immobilise pas le tréponème aux mêmes concentrations que la pénicilline partiellement purifiée. Il existerait dans cette dernière une substance douée d'un grand pouvoir anti-tréponémique qui peut être absorbée sur alumine.

Cinq lapins reçurent, sur une incision cutanée, une suspension de tréponème pâle. 5 heures après, on leur injecta, par voie intra-musculaire, 66.000 U. O. par Kg d'une pénicilline partiellement purifiée. 4 lapins sur 5 furent protégés de l'infection ainsi déterminée. La pénicilline G n'assura pas une protection similaire de tous les animaux.

Par contre, ARNOLD et ses collaborateurs ont trouvé une nette supériorité de la pénicilline G sur les autres pénicillines. Pour eux, la pénicilline G est six fois plus active que la pénicilline F.

In vitro, l'étude des diverses pénicillines montre que l'action tréponémicide de la pénicilline K ne diffère pas essentiellement de celle de la pénicilline G puisque l'activité de la pénicilline G étant représentée par 100 on aurait :

activité des pénicillines	F	G	K	X
d'après BEERMAN [5]	82	100	120	140
d'après DUREL [36]	50	100	75	50

Mais in vivo, dans la syphilis expérimentale, la pénicilline K est bien moins active : G : 100, K : 10. Ce fait semble dû à ce que l'élimination urinaire de cette pénicilline est 2 à 3 fois plus rapide, et à ce que son inactivation dans l'organisme est plus prompte et plus forte : une heure après l'injection d'un certain nombre d'unités il persiste, par exemple, dans le sang 0,31 U. O. par cc3 pour la pénicilline G, 0,08 seulement pour la K.

Actuellement, quoiqu'on ne puisse conclure à une efficacité exclusive de la pénicilline G, c'est elle qu'on utilise de façon courante en syphiligraphie.

ACTION TRÉPONÉMICIDE CLINIQUE DE LA PÉNICILLINE

Nous envisagerons successivement l'action de la pénicilline sur la morphologie, la mobilité et la disparition des tréponèmes.

Modifications de formes et de mobilité du tréponème sous l'influence de la pénicilline. — La pénicilline modifie la morphologie des germes microbiens soumis à son action ; il en est de même pour le tréponème pâle. Un des premiers troubles notés est l'augmentation de longueur signalée par H.-G. SLEEPER.

Par l'examen à l'ultra-microscope de la sérosité prélevée à la surface des chancres ou des lésions secondaires, on note, en effet, un changement dans la répartition des formes longues et courtes, peu de temps après le début d'un traitement à la pénicilline : 90 minutes après la première injection de 20.000 U. O., il y a déjà augmentation relative des tréponèmes à forme longue. Cette augmentation est progressive jusqu'à ce que l'examen à l'ultra-microscope devienne négatif. Par exemple, 2 heures après 20.000 U. O., le rapport entre formes longues et courtes passe de 1 pour 22 à 1 pour 5, ou bien encore, 6 heures après 40.000 U. O., il passe de 1 pour 10 à 1 pour 3. Dans un 3^e cas, sans formes longues avant la pénicilline, apparaissent, 3 heures après l'injection de 20.000 U. O., deux formes longues pour une courte. Ces formes longues ont de 14 à 22 mus (alors que les courtes ont 7 à 12 mus) ; elles sont généralement moins mobiles et parfois anguleuses en leur milieu. Au point d'angulation peut exister une zone d'épaississement que SLEEPER interprétait comme signe que 2 formes courtes se sont accolées.

Ces phénomènes ont été assez généralement confirmés par plusieurs auteurs, et semblent avoir un certain degré de régularité. Certains en ont tiré quelque hypothèse sur

le mode de division du tréponème qui n'est pas encore connu : cette augmentation de longueur serait l'indication d'une croissance excessive et d'une division cellulaire retardée ; la modification au point d'angulation suggérerait que la division se fait par scission binaire.

Pour notre part, nous pensons que cet épaississement est à rapprocher des appareils nucléaires géants signalés par BOIVIN dans les germes microbiens de taille anormalement grande qu'on voit apparaître par action insuffisante de la pénicilline et qui résulterait d'un blocage de division cellulaire.

On note également, après l'apparition des formes longues, la perte de la rotation du tréponème autour de son axe, puis la disparition des mouvements de flexion.

Enfin, et surtout, il faut signaler que, avant que les mouvements ne soient supprimés, les fonctions de reproduction du tréponème ont été annihilées. Il semble que ces fonctions soient plus sensibles à la pénicilline que celles qui régissent la mobilité.

Délai de disparition du Tréponème des lésions contagieuses. — Dès les premiers travaux sur l'application de la pénicilline au traitement de la syphilis, la rapidité de la disparition du tréponème est signalée. La première communication de MAHONEY et ses collaborateurs, en Décembre 1943, rapporte les observations de 4 sujets atteints de chancre syphilitique à ultra-positif, traités par 25.000 unités de pénicilline toutes les 4 heures : au bout de 16 heures, c'est-à-dire avec 100.000 U. O., les tréponèmes disparaissent des lésions.

Depuis, de très nombreux observateurs notent les délais de disparition, mais les travaux d'ensemble restent limités. MOORE, MAHONEY et leurs collaborateurs [97], sur une série de 663 sujets traités par la seule pénicilline intra-musculaire ou veineuse, voient le tréponème disparaître des lésions en 6 à 60 heures, la moyenne étant de 14 à 21 heures selon la dose. Voici, du reste, le détail de ces observations :

Doses données toutes les 3 heures	Nombre de cas	Délai de disparition
1.000 U. O.	52	21 H.
5.000 U. O.	201	20 H.
10.000 U. O.	237	19 H.
20.000 U. O.	135	13 H.
40.000 U. O.	38	14 H.

Avec des doses de 20.000 U. O. toute les 3 heures (total 1.200.000), U. WILE observe la disparition des tréponèmes en 8 à 20 heures, soit avec des doses de 60.000 à 140.000 U. O.

PAUTRIER, ULLMO et BURGUN [108], en utilisant la pénicilline seule à la dose de 2.400.000 U. O., signalent, dans 7 chancres à ultra-positif, la disparition des tréponèmes en 12 à 24 heures et dans 11 syphilis secondaires en 8 à 24 heures. Avec 2.400.000 U. O. en 12 jours, 40.000 unités toutes les 4 heures, ils voient dans 2 chancres les tréponèmes disparaître en 8 à 20 heures, soit avec 80.000 à 200.000 U. O. et dans 4 syphilis secondaires, dans le même délai.

PHOTINOS [111-112], traitant 11 malades par 50.000 U. O. toutes les 3 heures, avec un total de 2.400.000 U. O., obtient dans les chancres la négativation de l'ultra à la troisième injection, soit avec 150.000 U. O. et dans les plaques muqueuses à la quatrième injection, soit avec 200.000 U. O.

SMITH, KAUFMAN et SHAFER [122], utilisant 600.000 U. O. en 3 jours, voient l'ultra négatif en 8 à 22 heures avec 80.000 à 200.000 U. O. MARSHALL, avec 2.400.000 U. O. en 60 injections, stérilise les lésions en 9 heures en moyenne avec 120.000 U. O.

GANDIN [47], utilisant des doses totales de pénicilline de 1.200.000 et de 2.400.000 U. O., constate que les tréponèmes disparaissent 12 fois en 13 à 16 heures, 1 fois en 22 heures. DE GENNES et COURNOT [52] pensent qu'avec 2.400.000 U. O., administrées en 60 injections de 40.000 U. O. toutes les 3 heures, on peut obtenir la stérilisation des lésions en 6 à 24 heures avec doses variant donc entre 80.000 et 320.000 U. O. Yves BUREAU [15-16], avec ces doses, obtient la négativation de l'ultra, au plus tard le lendemain du début du traitement.

F.-P. MERKLEN et G. VERMEIL [91], en 1947, arrivent à des résultats sensiblement analogues et dans un cas de chancre croûteux de la lèvre supérieure et de chancre géant de la lèvre inférieure où le tréponème se montre très sensible à la pénicilline, F.-P. MERKLEN et O. SABOURAUD [88] constatent sa disparition 6 heures après l'injection de 200.000 U. O. administrée par la méthode d'Espinoza à l'auto sang citraté.

TUCKER et ROBINSON [125] étudient 35 malades présentant des lésions syphilitiques à ultra-positif d'apparition récente, mesurant habituellement plus de 1 cm. de diamètre. La dose totale de pénicilline G est calculée d'après le poids du sujet et administrée en 3 injections intra-musculaires égales, en solution aqueuse, à 3 heures d'intervalle. Les résultats de cette étude sont représentés sur le tableau suivant. On peut remarquer qu'il existe une relation inverse entre la dose de pénicilline et le temps nécessaire pour faire disparaître le tréponème pâle :

Dose totale mg./Kg.	Unité Oxford U./Kg.	Nombre de patients	Nombre d'ultra-positif selon les heures					
			6	9	13	18	24	48
87	130.500	1	1	0	0	0	0	0
15	22.500	2	2	2	0	0	0	0
3	4.500	1	1	1	0	0	0	0
0,600	1.000	2	2	2	0	0	0	0
0,180	300	3	3	3	0	0	0	0
0,090	150	6	6	6	3	1	0	0
0,075	125	5	5	5	3	1	1	0
0,060	100	9	9	9	6	5	3	1
0,053	88	4	4	4	4	3	4	3
0,038	64	2	2	2	2	2	2	2

H. GOUGEROT, MEYER, SCHNEIDER et VISSIAN [56] pratiquent des essais de pénicillinothérapie massive quotidienne ou bi-quotidienne et cherchent à vérifier les travaux de LOURIE [79] d'après lesquels un taux constant de pénicilline dans l'organisme n'est pas nécessaire et des assauts massifs temporaires donnent le même résultat thérapeutique. Ces

auteurs reprennent donc les techniques préconisées par LOURIE : 2 injections intra-musculaires de 1.000.000 U. O. à une heure d'intervalle ou 2.000.000 U. O. en une injection pendant 15 jours ; l'ultra est négatif après 24 heures de traitement.

Par ailleurs, avec deux injections quotidiennes de pénicilline-subtosan à 12 heures d'intervalle, ils voient l'ultra se négativer en 24 heures également.

Ceci amène à penser qu'en dehors de limites assez étroites et quand une certaine dose a été atteinte, il n'est pas nécessaire d'utiliser une grande quantité de pénicilline. Telle est l'opinion de EAGLE, MAGNUSON et FLEISCHMAN [41] et celle de BINKLEY et KILE [9]. Ces derniers étudient deux groupes de malades recevant, les uns, 1.000 U. O., les autres 5.000 U. O. toutes les 3 heures. Dans ces deux cas, la disparition des tréponèmes s'effectue sensiblement dans le même délai.

MARSHALL [85-86], citant les travaux américains, rapporte qu'avec des doses de 60.000 à 1.200.000 administrées en 60 injections, une toutes les 3 heures, les tréponèmes disparaissent dans une moyenne de 12 heures. ARCHAMBAULT [1] a des résultats identiques avec des doses qui s'étagent de 300.000 à 2.400.000 U. O. réparties en 60 injections.

Quelle est la dose efficace et suffisante ? Mac DERMOTT [30] et ses collaborateurs admettent qu'elle est de l'ordre de 0,078 U. O. par cc3. Ce taux est couramment admis par les syphiligraphes. Il est vrai que pour Mac DERMOTT ce taux serait maintenu pendant 16 heures par une injection de 40.000 U. O. ; pendant 20 heures par une injection de 80.000 U. O.

La question se pose de savoir *quelle variété de pénicilline a l'action tréponémicide la plus forte.*

OLANSKY et PUTNAM [102], étudiant l'action sur le tréponème de la pénicilline G cristallisée, de la pénicilline X, de la pénicilline G du commerce et d'une pénicilline du commerce renfermant surtout de la pénicilline X, dans quatre séries de 10 malades injectent une dose unique de 50.000 U. O. et pratiquent des ultras toutes les 2 heures.

Avec la pénicilline cristallisée G, ils ont 6 ultras-négatifs

en 8 heures, 2 en 10 heures, 2 en 14 heures, avec une moyenne de 9 heures 1/2. Avec la pénicilline G commerciale : 1 ultra-négatif en 12 heures, 4 en 14 heures, 5 en 16 heures. Avec la pénicilline cristallisée X : 2 ultras-négatifs en 14 heures, 8 ultras encore positifs après 24 heures. Enfin, avec la pénicilline du commerce (renfermant 72 % de pénicilline X) : 7 ultras-négatifs en 24 heures, 3 encore positifs après ce délai.

TURNER, CUMBERLAND et HUANG-YING-LI [127] cherchent à établir en nombre d'U. O. par kilogramme de poids, pour les différentes pénicillines, la dose tréponémicide, c'est-à-dire, pour eux, la dose qui amène la diminution des tréponèmes en 4 à 6 heures et leur disparition, dans 99 % des cas, en 24 heures ; ils indiquent les chiffres suivants :

Pénicilline G : 183 U. O. par Kg.

Pénicilline F : 1.024 U. O. par Kg.

Pénicilline K : 4.380 U. O. par Kg.

Pénicilline X : 1.054 U. O. par Kg.

GATÉ et PELLERAT [49-50], sans effectuer des recherches aussi précises, ont l'impression qu'il est préférable, pour obtenir rapidement le blanchiment des lésions, de recourir à la pénicilline G cristallisée ou à une pénicilline commerciale riche en variété G. Mais cette opinion n'est pas partagée par tous les auteurs. Ainsi, H. GOUGEROT et J. SCHNEIDER [54] trouvent une action très analogue sur les lésions cliniques des diverses pénicillines et nous avons vu également, sur le plan expérimental, les divergences qui existent dans ce domaine.

Il n'en reste pas moins que c'est la pénicilline G qui est actuellement employée presque seule dans les services de syphiligraphie, et ce, beaucoup plus pour des raisons de commodités de fabrication et de stabilité que pour une activité tréponémicide plus forte.

Signalons, toutefois, que si la disparition des tréponèmes s'effectue dans un délai très bref, la cicatrisation des lésions n'a pas lieu beaucoup plus rapidement qu'avec les médicaments anti-syphilitiques classiques ainsi que l'ont montré GOUIN et POUPINEL. [59]

Les échecs de la pénicilline sont rares. J. MARSHALL, citant le Brigadier T.-E. OSMOND, pense que la pénicilline détruit les tréponèmes dans 99 % des cas et que dans 1 % des cas il faut recourir à une autre thérapeutique.

Par contre, la pénicilline peut agir sur le tréponème là où les autres anti-syphilitiques classiques ont échoué. NELSON et DUNCAN [101] ont présenté 6 observations de syphilis résistant à l'Arsenic et au Bismuth : 5 présentaient un ultra-positif. Elles ont respectivement reçu 60.000 U. O., 710.000, 1.200.000 et 2.000.000 U. O. Les tréponèmes ont disparu des lésions chez tous les malades, de 10 à 26 heures après le début du traitement.

Certains auteurs ont utilisé, dès le début, un traitement mixte. Ainsi RABUT [114] traite ses malades avec 300.000 U. O. et un quinby par jour pendant 10 jours. Le tréponème a disparu des lésions en 24 heures. PHOTINOS, lui, applique un triple traitement : 2.400.000 U. O., 6 grammes d'arsenic et 3 de bismuth. L'ultra se négative après 150.000 à 200.000 U. O.

Donc, au total, ces traitements mixtes n'offrent pas d'intérêt dans la stérilisation des lésions contagieuses. Ceci est du reste compréhensible, la pénicilline agissant sur le tréponème bien avant la médication associée.

En conclusion, il faut remarquer que, pour des doses égales, les résultats obtenus dans la disparition des tréponèmes sont très inégaux. Ceci est dû, non seulement au chercheur, à sa technique, à sa patience, mais aussi à la lésion elle-même, à sa richesse en germes, à son potentiel évolutif. Les durées indiquées ne peuvent donc être que des moyennes, et on ne saurait, en aucun cas, se baser sur ces résultats pour comparer, par exemple, l'activité tréponémicide des différentes pénicillines.

OBSERVATIONS

Une cinquantaine de malades, porteurs de lésions syphilitiques primaires ou secondaires, à ultra-positif, ont reçu des doses relativement limitées de pénicilline (100.000 à 300.000 U. O., exceptionnellement 500.000 U. O.) et la disparition des tréponèmes a été systématiquement recherchée. Les doses ont été administrées, soit en injections intra-musculaires, dans du sérum physiologique, toutes les 3 heures, soit en deux injections quotidiennes, matin et soir, dans un véhicule retard, soit en une seule injection retard.

La pénicilline utilisée a été d'abord la pénicilline ordinaire, puis, dans la plupart des cas, la pénicilline G cristallisée.

L'examen à l'ultra-microscope a été pratiqué 6 heures après la première ou l'unique injection, puis environ 16 heures plus tard. Pour chaque malade, les examens ont été faits par le même observateur ; la plupart sont entièrement personnels, après un entraînement suffisant et des contrôles fréquents par les assistants du service, le Docteur MANSOUR en particulier, que nous tenons ici à remercier de ses conseils et de ses directives éclairés. Ceci a permis d'éliminer, dans la mesure du possible, les causes d'erreur. Les bords de la lésion étaient grattés superficiellement au vaccinostyle, sans faire saigner, puis la lésion détergée avec une compresse avant de prélever la « sérosité de seconde venue ». Dans le seul cas où la lésion était déjà en voie d'épidermisation, après piqure des bords du chancre, c'est, ici encore, la sérosité sanglante de seconde venue qui fut examinée, montrant d'ailleurs, lors du premier examen, un véritable fourmillement de tréponèmes.

La sérosité ainsi prélevée et diluée dans du sérum physiologique est examinée entre lame et lamelle sur fond noir avec un microscope à éclairage latéral puissant.

Chaque examen négatif est recommencé. Chaque lame est examinée pendant au moins 5 minutes, très patiemment.

Dans une PREMIÈRE SÉRIE de 22 malades traités à l'hôpital BROCA, la pénicilline a été administrée à la dose de 300.000 U. O. en 8 injections intra-musculaires, à 3 heures d'intervalle, les 7 premières de 40.000 U. O. et une dernière injection de 20.000 U. O.

Recherchée systématiquement le lendemain matin, c'est-à-dire à la 24^e heure, la disparition du tréponème a été constante.

— U... Stéphane, 36 ans. Double exulcération de la base du gland datant de 5 jours. Adénopathie inguinale gauche typique. B.W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 39°. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— H... Albert, 26 ans. Chancre du fourreau datant de 1 mois. Adénopathie inguinale gauche typique. B.W: H0 H: H0 H0 K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— M... Joseph, 23 ans. Chancre du gland. Adénopathie inguinale typique. B.W: H4 H: H0 H0 K:+++ Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— L... Robert, 36 ans. Chancre du sillon balano-préputial. Adénopathie inguinale typique. B.W: H6 H: H0 H0 K:± Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 40°. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— B... Roger, 23 ans. Chancre du prépuce datant de 8 jours. Adénopathie inguinale typique. B.W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 37° 8. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— S... Aimé, 27 ans. Chancre du gland. Adénopathie inguinale typique. B.W: H4 H: H0 H0 K:++ 4 sigmas. Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— H... Joseph, 30 ans. Chancres multiples du fourreau et du sillon balano-préputial. Adénopathie inguinale typique.

B. W: H8 H: H8 H8 K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 40°. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— L... Raymond, 26 ans. Chancres multiples de la verge avec phimosis inflammatoire. Adénopathie inguinale typique. B. W: H0 H: H0 H0 K:+++ 4 sigmas. Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 39°. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— S... Albert, 24 ans. Chancre du sillon balano-préputial datant de 10 jours et ne s'accompagnant pas d'adénopathie notable. B. W: H8 H: H8 H8 K:++ 4 sigmas. M:+++ ++ Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— G... André, 25 ans. Chancre du sillon balano-préputial ne s'accompagnant pas d'adénopathie notable. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— B... Lucien, 24 ans. Chancres multiples du sillon balano-préputial ne s'accompagnant pas d'adénopathie. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 39°. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— M... Léon, 22 ans. Double ulcération du fourreau avec base infiltrée datant de 15 jours. Sans adénopathie notable. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 39° 6. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— M... Jean-Baptiste, 27 ans. Trois ulcérations diphtéroïdes de la face interne du prépuce, sans adénopathie notable. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. La température est à 40° le soir. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— A... Mohamed, 25 ans. Chancre du fourreau ne s'accompagnant pas d'adénopathie. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— C... Raymond, 27 ans. Double exulcération du sillon balano-préputial datant de 4 jours, sans adénopathie. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 37° 6. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— R... Gabriel, 26 ans. Chancres multiples du gland datant de 3 semaines. Adénopathie inguinale typique. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir la température est à 39°. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— D... Henri, 23 ans. Chancre du fourreau à demi cicatrisé. Adénopathie inguinale typique. B. W: H0 H: H0 H0 K:++ M:+++ Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— P... Paul, 39 ans. Lésions herpétiiformes du gland datant de 3 semaines. Petite adénopathie inguinale droite. B. W: H2 H: H0 H0 K:+++ M:— Ultra positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— C... Lucien, 26 ans. Chancre de la verge avec adénopathie inguinale typique. B. W: H0 H: H0 H0 K:+++ 20 sigmas M:+++ Ultra positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— B... Georgette, 22 ans. Roséole. Plaques muqueuses des grandes lèvres. Erosion du col. B. W: H0 H: H0 H0 K:+++ Ultra-positif sur les plaques muqueuses. Reçoit 300.000 U. O. Le soir température à 39° 5. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— F... Jacqueline, 19 ans. Plaques muqueuses des petites lèvres et de la face interne de la grande lèvre gauche qui est œdématiée. Adénopathie inguinale gauche. B. W: H0 H: H0 H0 M:+++ K:+++ 20 sigmas. Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. Le soir température à 39°. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

— M... Marcel, 26 ans. Condylomes plats perianaux. B. W: H0 H: H0 H0 K:+++ 20 sigmas. Ultra-positif. Reçoit 300.000 U. O. *Le lendemain matin l'ultra est négatif.*

Dans une DEUXIÈME SÉRIE, huit malades ont reçu de la pénicilline G à l'auto-sang citraté et novocaïné (Technique d'Espinoza) : le matin 100.000 U. O. et six heures plus tard, si l'ultra est encore positif, 200.000 U. O. Chez ces malades, les tréponèmes persistaient six heures après une première injection de 100.000 U. O. et ont disparu en règle 21 à 22 heures après cette première injection, soit 15 à 16 heures après la deuxième injection de 200.000 U. O.

— J... Gaston, 25 ans. Chancre du prépuce de 2 à 3 mm. de diamètre, datant de 48 heures. Pas d'adénopathie. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit à 12 heures 100.000 U. O. retard. A 18 heures la température est à 39° 6 ; l'ultra est toujours positif. Injection de 200.000 U. O. retard. *Le lendemain à 9 heures, soit 21 heures après la première et 15 heures après la deuxième injection de pénicilline, l'ultra est négatif.*

— R... Henri, 66 ans. Chancre de la lèvre inférieure. Adénopathie typique sous maxillaire. B. W: H8 H: H8 H8 M:— K:— Ultra-positif. Reçoit à 12 heures 100.000 U. O. A 18 heures, réaction d'Herxheimer locale. L'ultra est encore positif. Injection de 200.000 U. O. *Le lendemain à 9 heures, soit 21 heures après la première et 15 heures après la deuxième injection de pénicilline, l'ultra est négatif.*

— M... Germain, 32 ans. Chancre du sillon balano-préputial, datant de 30 jours. Adénopathie inguinale typique. B. W: H2 H: H8 H8 M:+++ K:+++ 20 sigmas. Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 100.000 U. O. A 17 heures la température est à 38° 5. L'ultra est positif. Injection de 200.000 U. O. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après la première et 16 heures après la deuxième injection de pénicilline, l'ultra est négatif.*

— C... Michel. Chancre du gland (réinfection). Adénopathie inguinale typique. Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 100.000 U. O. L'ultra n'a pu être fait à 17 heures. Injection de 200.000 U. O. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après la première et 16 heures après la deuxième injection de pénicilline, l'ultra est négatif.*

— G... Pierre, 29 ans. Lésion très indurée du prépuce ayant l'aspect d'un chancre épidermisé, datant de 1 mois. Adénopathie inguinale typique. Eruption érythémato-squameuse en gouttes, généralisée, datant de 5 jours. B. W: H0, H: H0 H0 M:+++ K:+++ Ultra-positif à la fois sur le chancre et sur un élément. Reçoit à 12 heures 100.000 U. O. A 18 heures, l'ultra est positif dans les deux ordres de lésions. Injection de 200.000 U. O. *Le lendemain à 9 heures, soit 21 heures après la première et 15 heures après la deuxième injection de pénicilline, l'ultra est négatif sur le chancre et les lésions cutanées.*

— M... Gilberte, 21 ans. Condylomes plats perianaux et perivulvaires. Pas de traces d'accident primitif. B. W: H0 H: H0 H0 M:++++ K:++++ 160 sigmas. Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 100.000 U. O. A 17 heures l'ultra est positif. Injection de 200.000 U. O. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après la première et 16 heures après la deuxième injection de pénicilline, l'ultra est négatif.*

— S... Raymonde, 23 ans. Syphilis érosives des lèvres et peri mammaires. Pas de traces d'accident primitif. B. W: H0 H: H0 H0 M:++++ K:+++ Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 100.000 U. O. A 17 heures la température est à 38° 6 ; l'ultra est positif. Injection de 200.000 U. O. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après la première et 16 heures après la deuxième injection de pénicilline, l'ultra est négatif.*

— T... Saïd, 36 ans. Chancre du sillon balano-préputial datant de 10 jours. Adénopathie inguinale typique. B. W: H8 H: H8 H8 M:+++ K:— Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 100.000 U. O. A 17 heures ultra-positif. Injection de 200.000 U. O. Le lendemain à 9 heures, à l'ultra, un tréponème typique mais de mobilité très diminuée. Nouvelle injection de 200.000 U. O. A 13 heures l'ultra est négatif.

Ce chancre à réactions d'hémolyse encore négatives est le seul cas où le tréponème était encore présent à la 22^e heure après la première injection de pénicilline et 16 heures après la seconde. *L'ultra est négatif à la 26^e heure.*

Dans une TROISIÈME SÉRIE, 15 malades ont reçu une injection unique de 200.000 U. O. dans l'auto-sang citraté et novocaîné. Le tréponème a constamment disparu des lésions à la 22^e heure ; sur 12 malades où l'ultra a pu être pratiqué à la 6^e heure, 2 n'avaient déjà plus de tréponèmes, le premier sur un chancre, le second sur des plaques muqueuses.

— S... Jacqueline, 23 ans. Enceinte de 7 mois et demi. Chancre de la fourchette vulvaire, en feuillet de livre, datant de 1 mois. Adénopathie inguinale typique. B. W: H0 H: H0 H0 M: + + + + K: + Ultra et ponction ganglionnaire positifs. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 17 heures l'ultra ne peut être fait en raison d'une violente réaction fébrile à 39° 2 qui empêche la malade de venir. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra et la ponction ganglionnaire sont négatifs.*

— P... Jacqueline, 19 ans. Accidents syphilitiques primaires multiples au niveau de l'orifice externe du col et sur les parois vaginales. B. W: H4 H: H8 H8 M: — K: + + + Ultra positif. Reçoit à 13 heures 200.000 U. O. A 18 heures ultra encore positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 20 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— C... Marguerite, 20 ans. Chancre de la grande lèvre gauche à aspect ulcéreux, datant de 5 jours. Adénopathie inguinale bilatérale prédominant à gauche. B. W: H 8 H: H8 H8 M: — K: — Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 17 heures, réaction d'Herxheimer locale au niveau du chancre. Ultra-négatif. *Donc l'ultra est négativé à la 6^e heure.*

— R... Mohamed, 50 ans. Chancre du fourreau de la verge très induré. Adénopathie inguinale typique. B. W: H8 H: H8 H8 M: + K: — Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 18 heures la température est à 38° 5, l'ultra est positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— O... Ramon, 31 ans. Chancre du prépuce avec phimosis inflammatoire, datant de 15 jours. Adénopathie

inguinale typique. B. W: H0 H: H0 H0 M: + + + + K: + + + + Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 18 heures l'ultra est positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— M... Henri, 31 ans. Chancre du sillon balano-préputial datant de 15 jours (réinfection). Adénopathie inguinale typique. B. W: H2 H: H0 H0 M: + + K: $\pm$ 4 sigmas. Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 17 heures l'ultra est positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— C... Bernard, 22 ans. Ulcérations croûteuses des lèvres inférieure et supérieure et dans la région angulo-maxillaire droite, datant de 5 semaines. Adénopathie sous maxillaire typique. B. W: H0 H: H0 H0 M: + + + + K: + + + + Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 17 heures la température est à 37° 6 ; l'ultra est positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— A... Jean, 41 ans. Deux ulcérations du sillon balano-préputial, datant de 10 jours environ. Début de phimosis inflammatoire. Adénopathie inguinale typique. B. W: H0 H: H0 H0 M: + + + + K: + + + + Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 18 heures la température est à 38° 6 ; l'ultra est positif. *Le lendemain à 9 heures, soit à la 22^e heure, l'ultra est négatif.*

— D... Rose, 22 ans. Angine gauche avec grosse adénopathie sous maxillaire indolore. Erosions vulvaires. B. W: H3 H: AC M: + + + + K: + + + + 120 sigmas. Ultra-positif sur les érosions vulvaires et le col. A 11 heures reçoit 200.000 U. O. A 17 heures l'ultra est toujours positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, il est négatif.*

— M... César, 49 ans. Lésions des bourses à type de papules exulcérées. Pas d'adénopathie. Sujet traité de 1942 à 1947 pour syphilis. B. W: oscillant. Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— G.... Angèle, 39 ans. Roséole. Plaques muqueuses

vulvaires. Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. Présente dans la soirée une réaction thermique non mesurée. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— G... Renée, 39 ans. Syphilis papulo-hypertrophiques périanales. Syphilis érosives en nappe des amygdales, des piliers et de la luette. Adénopathie inguinale et cervicale. B. W: H0 H: H0 H0 M:++++ K:++++ Ultra-positif. Reçoit à 12 heures 200.000 U. O. A 18 heures l'ultra est toujours positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 21 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— C... Suzanne, 19 ans. Erosions vulvaires. Adénopathie inguinale bilatérale. B. W: H0 H: H0 H0 M:++++ K:++++ Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 17 heures l'ultra est positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— S... Jacqueline, 28 ans. Plaques muqueuses vulvaires. Syphilides palmaires. Syphilide squameuse du menton. B. W: H0 H: H0 H0 M:++++ K:++++ Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 17 heures réaction fébrile à 39°. L'ultra est positif. *Le lendemain à 9 heures, soit 22 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— B... Marcelle, 25 ans. Plaques muqueuses et papules érodées de la vulve datant de 2 mois. Adénopathie inguinale banale. B. W: H0 H: H0 H0 M:++++ K:+++ Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 200.000 U. O. A 17 heures l'ultra est négatif, *donc négativé à la 6^e heure.*

Dans une DERNIÈRE SÉRIE, deux malades ont reçu 100.000 U. O. sans véhicule retard. Les tréponèmes ont disparu des lésions à des délais très différents.

— D... Charles, 31 ans. Chancre du prépuce. Adénopathie typique. Ultra-positif. Reçoit à 17 h. 30 100.000 U. O. dans du sérum physiologique. Le lendemain à 9 heures l'ultra est positif, à 17 heures également, mais les germes sont

rare. *Le surlendemain à 9 heures, soit 40 heures après l'injection, l'ultra est négatif.*

— M... Marguerite, 26 ans. Lésions papulo-érosives de la région génito-crurale apparues depuis 15 jours. Adénopathie inguinale typique. B.W: H0 H: H0 H0 M: + + + + + K: + + + + 40 sigmas. Ultra-positif. Reçoit à 11 heures 100.000 U. O. A 17 heures, soit dès la 6^e heure, l'ultra est négatif.

Les réactions d'Herxheimer à type de fièvre ont été fréquentes mais n'ont pas répondu à des règles bien précises. Dans la première série de malades : sur 19 chancres, 10 ont présenté une fièvre allant de 37° 6 à 40° ; sur 3 syphilis secondaires : 2. Dans la deuxième série : sur 7 chancres, 2 réactions fébriles ; sur une syphilis secondaire : une. Dans la troisième série : sur 8 chancres, 4 poussées thermiques ; sur 7 syphilis secondaires : une seule. Dans la dernière série, aucun des deux malades n'ont eu de fièvre.

Ceci est peut-être dû au fait que la température n'a pas été prise toutes les 3 heures ; peut-être également, dans les deuxièmes et troisièmes séries, l'intervention d'un véhicule retard, ici le sang citraté et novocaïné, a-t-elle pu modifier la réaction fébrile.

En résumé, dans la quasi totalité des cas, la pénicilline a assuré la disparition des lésions syphilitiques primaires et secondaires en moins de 24 heures, avec des doses limitées à 300.000 U. O. et même 200.000. Et cela, quelle que soit la variante de technique utilisée, à condition de réaliser une imprégnation de l'organisme d'une certaine durée : 300.000 U. O. dans du sérum physiologique, réparties en 8 injections de 3 heures en 3 heures, ou faites dans de l'auto-sang citraté et novocaïné en deux injections (la première de 100.000 U. O. le matin, la seconde de 200.000 U. O. six heures plus tard) ; 200.000 U. O. dans l'auto-sang citraté et novocaïné en une injection unique.

Dans un seul cas, il a fallu attendre la 26^e heure pour voir le tréponème disparaître.

A noter qu'avec 100.000 U. O. en une seule injection, dans du sérum physiologique, le tréponème a disparu de la surface d'une lésion de syphilis secondaire dès la 6^e heure, mais que chez un autre malade il a fallu attendre la 40^e heure pour le voir disparaître d'un chancre.

Ainsi 200.000 U. O. en véhicule retard, sang citraté et novocaîné par exemple, sont suffisants pour assurer la disparition du tréponème des lésions contagieuses primaires et secondaires en moins de 24 heures.

Dans toutes les observations où l'ultra a été pratiqué 6 heures après une première ou unique injection de 100.000 ou 200.000 U. O. dans de l'auto-sang citraté et novocaîné, les tréponèmes étaient quelquefois déjà en moins grand nombre, en tous cas toujours moins mobiles qu'au premier examen. A ce stade, les formes longues et les modifications morphologiques signalées par les auteurs étrangers, en particulier l'angulation, ont été observées avec régularité. Par contre, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence l'épaississement au sommet de l'angulation, peut-être parce que le grossissement utilisé était insuffisant.

Si l'on se reporte aux constatations de EAGLE, la diminution de la mobilité correspond déjà à une perte certaine de la vitalité du tréponème ; il est très vraisemblable que la contagiosité se trouve dès cette période, donc dès la 6^e heure, pratiquement supprimée ou, en tous cas, très fortement diminuée.

La disparition du tréponème ainsi obtenue est-elle durable ? En pratique courante il est difficile de le préciser, car le traitement ne se limite pas à ces doses minimales, qui suffisent à assurer la disparition locale des tréponèmes : ou bien la pénicilline est poursuivie, ou bien l'on recourt à l'arsenic, au bismuth, ou bien encore à une association complexe. Cependant, une observation nous a permis de

constater la persistance de la disparition des tréponèmes réalisée par une dose unique et faible de pénicilline dans un véhicule retard : il s'agit d'un cas où le sujet, après cette injection unique, est resté plusieurs jours sans se faire traiter.

— C... Charles, 41 ans. Exulcération du sillon balano-préputial de 8 mm. de diamètre. Adénopathie inguinale typique. Ultra-positif. Reçoit 200.000 U. O. dans du subtosan. Puis, transporteur routier pris par des engagements antérieurs, il part en province et ne revient que 6 jours plus tard : l'ultra est encore négatif.

Dans un cas analogue, il s'agissait d'un commis voyageur qui refuse de déplacer une tournée de visites en province. Là encore, à son retour près d'une semaine plus tard, le chancre persistait mais sans tréponème à l'ultra.

Il semble donc qu'il s'agisse d'une action durable qui, dans ces cas, persistait encore après près d'une semaine, ce qui est d'un intérêt prophylactique qu'il est inutile de souligner.

LE PROBLÈME DE LA PÉNICILLINO-RÉSISTANCE

Instruits par l'expérience maintenant classique des sulfamido-résistances, le problème s'est posé de savoir si la pénicilline ne pouvait, elle aussi, déterminer, chez les germes soumis à plusieurs reprises à son action, une résistance accrue.

Plusieurs expériences ont été réalisées avec des germes banaux. Citons, en particulier, celles de ABRAHAM et ses collaborateurs qui accroissent la résistance d'une souche de staphylocoque doré d'environ mille fois, par des cultures successives dans des concentrations de plus en plus fortes de pénicilline. Ni le streptocoque ni le pneumocoque n'acquièrent aussi facilement cette résistance. Cet accroissement de résistance est du reste accompagné d'une perte correspondante de la virulence des germes étudiés, fait constamment vérifié en expérimentation, en particulier par passage sur des animaux réceptifs ; ceci contraste avec la sulfamido-résistance, les germes sulfamido-résistants gardant toute leur virulence.

Dans le cas particulier du tréponème, seuls DUNHAM et ses collaborateurs [33] signalent une tolérance accrue à la pénicilline et cela, d'ailleurs, pour une souche de tréponèmes très particulière : il s'agit de tréponèmes provenant d'un lapin infecté expérimentalement avec la souche NICHOLS et traité par des quantités de pénicilline insuffisantes pour un traitement efficace ; c'est leur mobilité qui montra leur résistance accrue.

Par contre, d'autres résultats expérimentaux sont nettement inverses, par exemple ceux de LEVADITI et VAISMAN [69] portant sur des lapins chez lesquels un traitement de pénicilline à faible dose suivi de récidives locales ou chez lesquels des doses assez élevées préventives n'empêchent pas l'éclosion de chancre scrotaux. Dans les deux cas, une nouvelle cure eut l'action curative habituelle : disparition des tréponèmes le

jour même ou le lendemain de la cure, cicatrisation des lésions en 7 à 8 jours. Ainsi les tréponèmes présents dans des lésions syphilitiques récidivantes ou retardées chez des lapins traités curativement ou préventivement par des doses insuffisantes de pénicilline n'acquièrent pas de pénicillino-résistance.

KOLMER et RULE [63] inoculent des lapins par voie intra-testiculaire avec le tréponème pâle et provoquent, cinq semaines plus tard, une orchite aiguë syphilitique avec ultra-positif. Des doses de 10.000 à 50.000 U. O. par Kg de poids corporel se montrent curatives. Une dose de pénicilline inférieure à 10.000 U. O. par Kg de poids corporel assure une guérison temporaire avec ultra-négatif du 7^e au 14^e jour ; mais une rechute se produit et l'ultra redevient positif. Trois semaines plus tard, un second lot de lapins est inoculé avec les tréponèmes provenant des lésions récidivantes : l'évolution et le traitement sont identiques (orchite, injection d'une dose de pénicilline inférieure à 10.000 U. O. par Kg et récidives). La même opération est faite sur un 3^e lot, puis sur un 4^e et enfin sur un 5^e lot. Ce dernier lot est traité par des doses variant entre 10.000 et 50.000 U. O. par Kg, et la guérison est vérifiée par une inoculation de ganglion. Ainsi le tréponème ne montre pas de résistance accrue après cinq passages consécutifs dans les testicules de lapins traités par des doses non curatives de pénicilline.

TSUN-TUNG et FRAZIER [124] soumettent à 15 passages consécutifs, dans un milieu contenant de la pénicilline à concentration substérilisante, des tréponèmes de la souche Reiter : il ne se développe aucune accoutumance.

Deux observations cliniques nous semblent indiquer également, en matière de syphilis humaine, l'absence de pénicillino-résistance : deux malades traités par la pénicilline font, l'un, une recontamination, l'autre, une récidive ; dans les deux cas, de faibles doses de pénicilline font disparaître les tréponèmes des lésions dans les délais habituels, sans aucune pénicillino-résistance.

Première observation. — E... Odile, 23 ans. Chancre syphilitique du col de l'utérus 15 mois plus tôt, avec B. W

positif et ultra-positif, traité à Saint-Lazare par 3.000.000 U. O. en 10 jours, puis par des séries de bismuth, la dernière série de bismuth terminée depuis deux mois. Le B. W était négativé six semaines après le début du traitement.

Elle vient avec un chancre typique de la petite lèvre, en feuillet de livre, développé sur une cicatrice de bartholinite. Adénopathie inguinale droite. B. W: H2 H: H8 H8 M: + + + + K: +.

A 11 heures : ultra-positif. Cette malade reçoit 200.000 U. O. dans de l'auto-sang novocaïné et citraté. A 17 heures : il n'y a pas de réaction fébrile, l'ultra est négatif. Le lendemain, à 9 heures, l'ultra est toujours négatif. Donc, dans ce cas, le tréponème a disparu des lésions en 6 heures avec 200.000 U. O. administrées en véhicule retard, malgré l'emploi antérieur de pénicilline.

Deuxième observation. — S... Pierre, 23 ans. Huit mois auparavant, lésions anales avec adénopathie inguinale. B. W positif. Il reçoit alors 4.000.000 U. O. en cinq jours, puis est soumis à un traitement bismuthique. Après la première série, la sérologie est négative. Le sujet interrompt volontairement son traitement.

Deux mois plus tard, il vient consulter dans le service pour des papules érodées des bourses ; il a également sur la face muqueuse du prépuce une zone indurée avec, à sa surface, de petites érosions. Pas d'adénopathie. B. W: H0 H: H0 M: + + + + K: + + +.

A 10 h. 30 l'ultra est positif et l'on injecte 200.000 U. O. dans de l'auto-sang novocaïné et citraté. A 17 h. 30 il n'y a pas de réaction fébrile et l'ultra est toujours positif. Le lendemain matin, à 9 heures, l'ultra est négatif. Donc, dans cette observation, la négativation de l'ultra est obtenue avec 200.000 U. O. en véhicule retard dès la 22^e heure.

Il semble donc qu'à l'heure actuelle rien ne permet d'affirmer qu'il existe une pénicillino-résistance et même rien ne permet encore de la prévoir, tout au moins en ce qui concerne la syphilis.*

CONCLUSIONS

I. La pénicilline assure la disparition du tréponème des lésions contagieuses de la syphilis primaire et secondaire avec une régularité, une facilité et, surtout, une rapidité remarquables. A ce point de vue, la pénicilline est nettement supérieure aux médications antisypilitiques classiques.

II. En pratique, la dose de 200.000 U. O. administrée dans un véhicule retard suffit à assurer la stérilisation de la contagiosité des lésions syphilitiques récentes, et cela, très rapidement : le tréponème disparaît très généralement en moins de 22 heures et parfois dès la 6^e heure ; habituellement, dès la 6^e heure, le tréponème commence à se raréfier, à perdre sa mobilité, voire à montrer des altérations morphologiques indiscutables, ce qui correspond sans aucun doute, déjà, à une forte diminution de sa vitalité et de son pouvoir pathogène.

III. L'action tréponémicide d'une relativement faible dose de pénicilline en véhicule retard est durable : même avec une dose faible et unique, de 200.000 U. O. par exemple, l'ultra peut être encore négatif au bout d'une semaine.

IV. Il ne semble pas qu'on puisse, à l'heure actuelle, affirmer la possibilité d'une pénicillino-résistance du tréponème : lors de récédive à la suite d'un traitement pénicilliné et antisypilitique insuffisant, le tréponème paraît garder la même sensibilité vis-à-vis de doses faibles de pénicilline, et disparaît dans les mêmes conditions des lésions contagieuses.

V. La stérilisation rapide de la contagiosité des lésions de syphilis récentes, par des doses limitées de pénicilline, est d'un intérêt capital individuel, familial et social. Elle doit grandement faciliter la lutte antivénérienne et contribuer à accélérer la diminution de la syphilis qui s'amorce actuellement après la forte poussée résultant de la guerre et des perturbations concomitantes.

Vu : *le Président de Thèse,*

H. GOUGEROT.

Vu : *le Doyen,*

L. BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Université de Paris,

J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ARCHAMBAULT (J.) : La Pénicilline dans le traitement de la Syphilis. *Union Médicale du Canada*, T. 75, 12 Décembre 1946, p. 1654-1660.
- 2 ARNOLT (R.), BOAK (R.), CARPENTIER (Ch.), CHESNEY (A.), FLEMING (W.), GUEFT (B.), MAHONEY (J.) et ROSAHN (P.) : Rapport collectif sur la recherche en collaboration de l'efficacité des diverses espèces de Pénicilline dans le traitement de la Syphilis expérimentale. *Am. Journ. of Syph. Gon and Ven. Dis.*, T. 31, 5 Sept. 1947, p. 469-475.
- 3 BARKER BEESON (M.-B.) : La Pénicilline dans le traitement de la Syphilis. *Ann. de Derm. et Syphilis*, Juillet-Août 1946, p. 395-408.
- 4 BAUER (T.-J.), BUNDESEN (H.), CRAIG (R.) et Coll. : Le Traitement de la Syphilis récente par 600.000 unités de Pénicilline en 7 jours et demi. *Am. Journ. of Syph. Gon and Ven. Dis.*, T. 31, N° 1, Janvier 1947, p. 45-50.
- 5 BEERMAN (Philadelphie) : Action de la Pénicilline sur le tréponème pallidum. *The Am. Journ. of Med. Sciences*, T. 214, N° 4, p. 442-457.
- 6 BESSEMANS (A.) et DEROM (R.) : Action in vitro de la Pénicilline sur le tréponème pâle. *Analyse in Ann. de Derm. et Syph.*, Novembre 1946, p. 744.
- 7 BESSEMANS (A.) et DEROM (R.) : Pénicillinothérapie de la souris et du lapin. *Analyse in Ann. de Derm. et Syph.*, Nov. 1946, p. 745.
- 8 BESSEMANS (A.) et DEROM (R.) : Action de la Pénicilline sur le tréponème pâle en dehors de l'organisme et dans l'infection expérimentale du lapin et de la souris. *Bruxelles Médical*, 22 Avril 1945.
- 9 BINKLEY (C.-W.) et KILE (R.-L.) : Le traitement rapide de la Syphilis récente par de petites doses de Pénicilline. *Am. Archives of Derm. and Syph.*, 51-200, Mars 1945,
- 10 BLOMFELD et Coll. : The Clinical Use of Penicillin. *Journ. of Am. Med. Ass.*, 124.
- 11 BOLGERT (M.), LEVY (G.) et FAURE (C.) : Traitement de la Syphilis primo-secondaire par des doses massives de Pénicilline. Premières constatations. *Soc. Fran. de Derm. et Syph.*, 13 Nov. 1947.
- 12 BOLGERT (M.) : Etat actuel de la Pénicillinothérapie dans la Syphilis primo-secondaire. *Entretiens de Bichat. Expansion Scientifique Française*, 1948.

- 13 BOUVIER (J.-B.) : La Pénicilline dans le traitement de la Syphilis. *Paris Médical*, N° 50, 14 Décembre 1946, p. 554-559.
- 14 BUGARSKI (S.) (Belgrade) : Der Einfluss von Fieberreaktionen auf die Spirochoeta Pallida und auf die durch Unna-Ducreysche Streptobazillen hervorgerufenen Erkrankungen sowie ihre Rolle in der Diagnostik des Gemischter S chankers. *Dermatologische Wochenschrift*, 116, 27-2-43, p. 158-161
- 15 BUREAU et DESBOUIS : Un an de traitement de la Syphilis par la Pénicilline et le Bismuth. *Soc. Fran. de Derm. et Syph.*, 9 Janvier 1947.
- 16 BUREAU : Pénicilline dans la Syphilis. *Ann. de Derm. et Syph.*, Nov. 1946, p. 760-763.
- 17 CAPPELLI : Sur l'action de petites doses de Pénicilline en injections intradermiques dans l'infection Syphilitique. *II Dermosifilografo*, N° 3-4, Mars-Avril 1947, p. 61-64.
- 18 CHAPUIS (J.-L.), KOUPEERNICK (G.) et SCHERRER (L.-CH.) : Pénicillinothérapie en Syphiligraphie. *Concours médical*, N° 3, 18 Janvier 1947.
- 19 CHEVALLIER (Pr. P.) : La Méthode de Pollitzer. *Méthodes actuelles de Traitement de la Syphilis. Expansion Scientifique Française*, 1945.
- 20 CLARKE (Walter) : Rapport sur la Pénicilline. *Prophylaxie antivénérienne*, Décembre 1947.
- 21 CLAVEL : Traitement de la Syphilis par le Bismuth. *Thèse de Paris*, 1928.
- 22 COLE (H.-N.), AYRES (S.) et Coll. : La Pénicilline dans le traitement de la Syphilis pendant la grossesse. *Arch. of Derm. and Syph.*, 54, N° 3, Sept. 1946.
- 23 COSTE (Pr. F.), DEMANCHE et DURUPT : La méthode de Pollitzer-Chevallier. *Semaine des Hôpitaux*, 8 Janvier 1945.
- 24 COSTE (Pr. F.) : Les traitements minutes de la Syphilis. *La Médecine*, N° 3, Mars 1946.
- 25 COSTE (Pr. F.), BOYER (J.) et NEHLIL (J.) : Données comparatives sur les effets des divers traitements antisypilitiques. *Annales de Derm. et Syph.*, Mai-Juin 1946.
- 26 DEGOS (R.), LORTAT-JACOB (E.) et MAURY (P.) : Supériorité de la cure de 20 injections trihebdomadaires de Bismuth sur les autres traitements en ce qui concerne la négativation sérologique des Syphilis récentes. *Journées de Montpellier*, Mai 1947. *In Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Oct-Nov. 1947.
- 27 DEGOS (R.) : Considérations sur le traitement de la Syphilis primo-secondaire par les Arsenones. *Méthodes actuelles de traitement de la Syphilis. Expansion Scientifique Française*, 1945.
- 28 DEGOS, HEWITT et PINARD : Les Arsenones dans le traitement de la Syphilis. *Paris Médical*, N° 2, 17 Janvier 1946.

- 29 DEGOS (R.) : Le traitement d'attaque de la Syphilis récente. *Semaine des Hôpitaux*, 28 Février 1949, p. 651-654.
- 30 DERMOTT (Mac) et Coll. : Time Dose relationship of Penicillin Therapy. Regimens Used in early Syphilis. *Am. Journ. of Syph. Gon and Ven. Dis.*, 29 Mai 1945, p. 345.
- 31 D'ESHOUGUES (J.-R.) : Sur le traitement de la Syphilis par le mapharsen. *Prophylaxie antivénérienne*.
- 32 DUNHAM (W.) et RAKE (G.) : Activité de la streptomycine dans la Syphilis expérimentale. *Science (Lancaster)*, T. 103, 22 Mars 1946.
- 33 DUNHAM (W.-B.), HAMRE, Mc KEE and RAKE : Action de la Pénicilline sur le tréponème pâle. *Proc. Soc. Exper. Biol. and. Med.*, 55, Mars 1944, 158.
- 34 DUNHAM (W.) et RAKE (G.) : Activité relative de la Pénicilline partiellement purifiée et de la Pénicilline G cristallisée sur le « tréponème pâle ». *Am. J. of Syph. Gon and Ven. Dis.*, 29, 214, Mars 1945.
- 35 DUPERRAT (B.) : La Pénicilline dans les différentes formes de la Syphilis. *Les Feuilletts du Praticien*, N° 68, Oct. 1947.
- 36 DUREL (P.), RATNER (V.), SIHOULET (A.) et GUIBERT (J.) : Pénicilline G, premiers essais. *Soc. Fran. de Derm. et Syph.*, Janvier 1947.
- 37 DUREL (P.) : Arsenone thérapie de la Syphilis. Opinions et résultats personnels. *Méthodes actuelles de traitement de la Syphilis. Expansion Scientifique Française*, 1945.
- 38 DUREL (P.) et GUILLEMIN (J.-Ch.) : Traitement de la Syphilis récente par le Fontarsol. Une série de 100 cas. *Soc. Fran. de Derm. et Syph.*, 11 Mai 1944.
- 39 EAGLE et MUSSELMANN : *Science*, 103, Mai 1946. Cité par Tzanck. *Journées de Montpellier. Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 40 EAGLE (H.) and MUSSELMANN (A.-D.) : The spirochetidal Action of Penicillin in vitro and its temperature coefficient. *J. Exper. Med.*, 80, Décembre 1944, 493.
- 41 EAGLE (H.), MAGNUSON (H.-J.), FLEISCHMAN (R.) : Influence du mode d'administration sur l'efficacité thérapeutique de la Pénicilline sodique dans la Syphilis expérimentale. *Bull. of the John Hopkins Hospital*, 79, N° 2, Août 1946, p. 168-189.
- 42 ERCOLI (N.) and LAFFERTY (L.-C.) : L'activité anti-tréponémique de la Pénicilline dans l'infection expérimentale. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Méd.*, 57, Oct. 1944, 4.
- 43 ESPINOSA (M. Machado) : Méthode pour administrer la Pénicilline. *British Medical Journal*, Février 1947.
- 44 FERNET (P.), COLLART (P.) et DENIZIOT (Ch.) : Traitement de la Syphilis par l'arsenoxysde. *Traitements actuels de la Syphilis. Expansion Scientifique Française*, 1945.

- 45 FISKEN (R.) et GRUHZIT (O.) : Action de la streptony-
cine dans la Syphilis expérimentale du lapin. *Am. Journ. of*
Syph. Gon and Ven. Dis., T. 30, Novembre 1946.
- 46 FRAZIER (C.-N.) et FRIEDEN (E.-H.) : Action de la Pénicilline, en particulier sur le Tréponème pâle. *J.A.M.A.*, Vol. 130, N° 11, 16 Mars 1946, p. 677-683.
- 47 GANDIN : Modalités du traitement de la Syphilis récente par la Pénicilline et contrôle au titre sérologique. *Revue de Médecine Navale*, N° 1, 1946, p. 25-37.
- 48 GARNIER (G.) : Bilan de la thérapeutique arsenicale de la Syphilis. *Journées de Montpellier. Ann. de Derm. et Syph.*, 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 49 GATE et PELLERAT : Pénicilline et Syphilis. *Journées de Montpellier. Ann. de Derm. et Syph.*, 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 50 GATE et PELLERAT : Résultats de six mois d'expérience dans la Pénicillinothérapie de la Syphilis. *Réunion de Dermatologie de Strasbourg*, 23 Juin 1946.
- 51 GATE et PELLERAT : L'association Pénicilline-Sultosan dans le traitement de la Syphilis récente. *Soc. Fran. de Derm. et Syph., Filiale Lyonnaise*, Séance du 22-11-46.
- 52 GENNES (L. de) et COURNOT (L.) : Le traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *Presse Médicale*, N° 24, 25 Mai 1946.
- 53 GOLE (L.) : Pénicilline et Syphilis. Traitements actuels de la Syphilis. *Expansion Scientifique Française*, 1945.
- 54 GOUGEROT (Pr H.) et SCHNEIDER (J.) : Action comparée de la Pénicilline G cristallisée et de deux Pénicillines colorées titrant l'une 78 %, l'autre 0 % de Pénicilline G, dans le traitement de la Syphilis récente. *Journées de Montpellier. Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 55 GOUGEROT (Pr. H.) : Etat actuel de la Pénicillinothérapie en vénéréologie. *Prophylaxie Antivénérienne*, N° 2, Février 1946.
- 56 GOUGEROT (Pr. H.), MEYER (J.-J.), SCHNEIDER (J.) et VISSIAN : Essais de Pénicillinothérapie massive quotidienne ou bi-quotidienne en Syphiligraphie. *Soc. Fran. de Derm. et Syph.*, Séance du 15-1-48.
- 57 GOUGEROT (Pr. H.) : Traitement de la Syphilis en clientèle. *Maloine* 1948.
- 58 GOUGEROT (L.) : Que peut-on espérer de la Pénicilline dans le traitement de la Syphilis précoce et tardive. *Journal des praticiens*, N° 19, 10 Juillet 1945.
- 59 GOUIN (J.) et POUPINEL : Essai de traitement des accidents syphilitiques primo-secondaires par la Pénicilline seule. *In Ann. de Derm. et Syph.*, N° 2 bis, Nov. 1946, p. 759-760.
- 60 HADITA (E.) et GUYOT (Ch.) : Traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *Algérie Médicale*, N° 2, Février 1948, p. 119-121.

- 61 HOLLEY (H.-L.) : Traitement par la Pénicilline dans la Syphilis récente. *Am. Journ. of Syph. Gon. and Ven. Dis.*, 31, 1^{er} Janvier 1947, p. 41-44.
- 62 KENZIE (D. Mac) et WRONG (N.-M.) : Quelques aspects de la Pénicillinothérapie de la Syphilis au début. *The Canadian Medical Association Journal*, N° 5, Mai 1946, p. 443-445.
- 63 KOLMER (J.-A.) : La Pénicilline dans le traitement de la Syphilis expérimentale du lapin. *Arch. of Derm. and Syph.*, 56, N° 3, Sept. 1947, p. 344-348.
- 64 KOLMER (J.-A.) : Traitement par la Pénicilline, de la Syphilis expérimentale du lapin. *Arch. of Derm. and Syph.*, N° 6, Juin 1947, p. 741-748.
- 65 KOLMER (J.-A.) : Pénicilline dans le traitement de la Syphilis expérimentale du lapin. *Arch. of Derm. and Syph.*, N° 9, Sept. 1947, p. 344-348.
- 66 LEIFER (W.) : Traitement de la Syphilis au début, par la Pénicilline. *Journal of the American Medical Association*, 129, N° 18, 29 Décembre 1945, p. 1247-1251.
- 67 LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.) : Activité thérapeutique de la Pénicilline administrée per os. *Compte-rendus des Séances de la Société de Biologie*, 139, Décembre 1945.
- 68 LEVADITI (C.), VAISMAN (A.), Melles R. SCHOEN et Y. MANIN : Sort du « tréponème pallidum » sous l'influence thérapeutique de l'Arsenic et du Bismuth. Sa persistance dans les tissus des animaux réfractaires. *Bull. Soc. Fran. de Derm. et Syph.*, Déc. 1935.
- 69 LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.) : Les tréponèmes récidivants deviennent-ils pénicillinorésistants ? *Compte-rendus des Séances de la Société de Biologie*, 140, Janvier 1946.
- 70 LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.) : Sort des tréponèmes syphilomateux chez les lapins traités par la Pénicilline. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, T. 129, N° 22-23-24, Séance du 13-6-45, p. 394-396.
- 71 LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.) : Activité thérapeutique de la Pénicilline dans la Syphilis expérimentale du lapin. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, T. 129, N° 22-23-24, Séance du 13-6-45, p. 389-394.
- 72 LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.) : Traitement de la Syphilis expérimentale et de la Fièvre récurrente par la Pénicilline. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, T. 128, N° 28-29-30-31, 3¹ Octobre 1944.
- 73 LEVADITI (C.) : Thérapeutique des infections bactériennes et spirillaires par la Pénicilline. *Presse Médicale*, N° 17, 18 Nov. 1944.
- 74 LEVADITI (C.) : Rapport sur la Bismuthothérapie de la Syphilis et Métalloprévention bismuthique dans la Syphilis expérimentale. *Prophylaxie antivénérienne*, Avril 1945.
- 75 LEVY (Georges) : Rapidité de stérilisation des lésions syphilitiques par le bismuth. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, Strasbourg, 8 Juin 1930.

- 76 LIBY et HOLMBERG : *Science*, 102, 21-9-45, Cité par Tzanch, *Journées de Montpellier*, N° 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 77 LLOYD JONES (T.) et GORDON MAITLAND (F.) : Ambulatory treatment of early syphilitic infection with Penicillin. *British Journal of Ven. Dis.*, Juin 1945.
- 78 LLOYD JONES (T.), ALLEN (S.-J.), DONALDSON (E.-M.) : Ambulatory treatment of early syphilitic infection with penicillin. *British Med. Journal*, 13 Avril 1946, p. 567.
- 79 LOURIE (E.-M.) : Traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *British Journ. of Ven. Dis.*, 24, 1^{er} Mars 1948, p. 11-15.
- 80 LOURIE (E.-M.), COLLIER (H.-O.-J.), ROSS (A.-D.-F.), ROBISSON (D.-T.) et NELSON (R.-B.) : Traitement ambulatoire de la Syphilis primaire par la Pénicilline. *The Lancet*, N° 6379, 1-12-46, p. 696-701.
- 81 MAHONEY et Coll. : Penicillin Treatment of early syphilis. A preliminary. Report. *Amer. Journ. Publ. Health*, Décembre 1943, 1387.
- 82 MAHONEY (J.-F.), FERGUSON, BUCHHOLTZ et VAN SLYKE : Pénicillinothérapie de la Syphilis. *Am. Journ. of Syph. Gon and Ven. Dis.*, 27 Septembre 1945.
- 83 MAHONEY (J.-F.), ARNOLD (R.-C.), STERNER (B.-L.), HARRIS (A.-D.), ZWALLY (M.R.) : Le traitement par la Pénicilline de la Syphilis récente. *J.A.M.A.*, 126, N° 2, 9 Sept. 1944.
- 84 MANOUELIAN (Y.) : Du danger de la contamination par des lésions syphilitiques dites fermées. *Annales de l'Institut Pasteur*, T. 68
- 85 MARSHALL (J.) (Londres) : Le traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Sept.-Oct. 1945, p. 226-240.
- 86 MARSHALL (J.) : Pénicilline dans le traitement de la Syphilis. *Royal Society of Medicine*, 12-2-46, *British Medical Journal*, 2 Mars 1946.
- 87 MARSHALL (J.) : La Pénicilline dans le traitement de la Syphilis. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, Séance du 9 Mai 1946.
- 88 MERKLEN (F.-P.) et SABOURAUD (O.) : Chancre crouteux de la lèvre supérieure et chancre géant de la lèvre inférieure. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 15 Janvier 1948.
- 89 MERKLEN (F.-P.) et de GRACIANSKY (P.) : Pénicilline et Arsenic dans le traitement d'attaque de la Syphilis. *Journal des Praticiens*, N° 5, 30 Janvier 1947, p. 57-58.
- 90 MERKLEN (F.-P.) et de GRACIANSKY (P.) : La Dermatologie et la Syphiligraphie en 1946. *Paris-Médical*, 1^{er} Février 1947, p. 45-47.
- 91 MERKLEN (F.-P.) et VERMEIL (G.) : Traitement antisypilitique d'attaque et de blanchiment rapide Pénicillino-Arsenical. *Paris-Médical*, 1^{er} Février 1947, p. 54-56.
- 92 MERKLEN (F.-P.) et de GRACIANSKY (P.) : La Dermatologie et la Syphiligraphie en 1947. *Paris-Médical*, 24 Janvier 1948, p. 49-55.

- 93 MERKLEN (F.-P.) et NEZELOF (Ch.) : Essai de traitement accéléré de la Syphilis : assaut massif Arsenico-Bismuthique associé à des doses réduites de Pénicilline. *Paris-Médical*, 8 Mars 1947, p. 119-120.
- 94 MILIAN, BOULLE et MANSOUR : Stérilisation rapide des lésions contagieuses de la Syphilis sous l'action de la Bismuthothérapie à fortes doses. *Revue Française de Derm. et Vénér.*, Juin 1935.
- 95 MILIAN : Les contagions de la Syphilis. *Baillere* 1946.
- 96 MOLINE (R.) et ROUSSEAU (G.) : Syphilis pénicillino et bismutho résistante. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 8 Juillet 1948.
- 97 MOORE et Coll. : The treatement of early Syphilis with Penicillin. *J.A.M.A.*, 126, N° 2, Sept. 1944, p. 67-72.
- 98 MOORE : Le traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *British Journal of Ven. Dis.*, 24, 1^{er} Mars 1948, p. 1-8.
- 99 MOORE et LOURIE : Discussion sur le traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 40, 13 Nov. 1947, p. 811-816.
- 100 MOORE et REYNOLDS. *Arch. of Intern. Med.*, Nov-Déc. 1946, Janvier 1947, cité par Tzanck, *Journées de Montpellier. Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 101 NELSON et DUNCAN : Penicillin in the treatement of early Syphilis résistant to Arsenic and Bismuth. *Am. Journ. Ann. de Derm. et Syph.*, Janvier 1946.
- 102 OLANSKY (S.) et PUTNAM (L.) : Résultats des solutions sodiques de Pénicilline cristallisée G, Pénicilline cristallisée X et Pénicilline commerciale sur les lésions syphilitiques à ultra positif. *Journ. of Ven. Dis. Information*, T. 27, Juillet 1946.
- 103 ORY et Coll. : *J.A.M.A.*, 22-9-45.
- 104 ORY, MEADS, FINLAND : *J. Laboratory and Clin. Med.*, 30, Octobre 1945, cité par Tzanck, *Journées de Montpellier*, in *Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 105 PADGET (Méd. Col. Armée Américaine) : *Conférence prononcée à l'Hôpital Saint-Louis, Service du Pr. Gougerot*, 25 Septembre 1944, in *Ann. de Derm. et Syph.*
- 106 PAUTRIER (L.-M.) : Quelle place la Pénicilline peut-elle prendre à l'heure actuelle dans le traitement de la Syphilis ? *Presse Médicale*, N° 17, 19 Mars 1947, p. 187.
- 107 PAUTRIER (L.-M.) et ULLMO (A.) : Récidive clinique (plaque muqueuse fourmillant de tréponèmes) 50 jours après la cessation d'un traitement par la Pénicilline dans un cas de Syphilis primaire. *Ann. de Derm. et Syph.*, Nov. 1946, p. 730.
- 108 PAUTRIER (L.-M.), ULLMO (A.) et BURGUN (R.) : Premiers résultats obtenus dans le traitement de la Syphilis primo-secondaire par la Pénicilline. *Ann. de Derm. et Syph.*, Nov. 1946, p. 728.
- 109 PELLERAT (J.) : Où en sommes-nous du traitement de la Syphilis par la Pénicilline ? *Ann. de Derm. et Syph.*, Nov. 1946, p. 746.

- 110 PETKOVITCH-HALYETSKA (Vera) : Etude expérimentale de l'activité spirillicide comparée de l'Arsenic, du Bismuth, du Mercure et de l'Iode. *Thèse de Paris*, 1923.
- 111 PHOTINOS (Pr. P.) (Athènes) : Cinquante et un cas de Syphilis traités par la Pénicilline. *Journées de Montpellier*, in *Ann. de Derm. et Syph.*, Oct.-Nov. 1947.
- 112 PHOTINOS (Pr. P.) (Athènes) : Pénicilline et Syphilis. *Ann. de Derm. et Syph.*, Janvier 1948.
- 113 PILLSBURY (D.-M.) : Application de la Pénicilline au traitement de la Syphilis primo-secondaire chez 14.000 malades. *Am. Journ. of Syph. Gon and Ven. Dis.*, 30, N° 2, Mars 1946, p. 134-143.
- 114 RABUT (Robert) : Traitement d'attaque de la Syphilis sans Arsenobenzol. *Journées de Montpellier*, in *Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-19, Oct.-Nov. 1947.
- 115 SCHAFFER : Caractère changeant de la Pénicilline commerciale. *Committee on Medical Research of the united states Health, Service J.A.M.A.*, 25 Mai 1946.
- 116 SCHWENLEIN et Coll. : *J.A.M.A.*, 130, Fév. 1946, Cité par Tzanck. *Journées de Montpellier*, in *Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 117 SELBIE (F.-R.) and SIMON (R.-Y.) : The effect of Penicillin on Tréponème Pallidum Infection in rabbits. *British J. Exper. Path.*, 25 Déc. 1944, 229.
- 118 SIMON (Clément) et J. BRALEZ : Le Bismuth lipo soluble dans le traitement de la Syphilis. *Ann. de Derm. et Syph.*, Juin 1930, p. 20-43.
- 119 SIMON (Clément) : Impression sur le rôle de la Pénicilline en Syphilithérapie. *Journées de Montpellier*, in *Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Oct.-Nov. 1944.
- 120 SIMON (Clément) et LARDAT (M.) : Le traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *Bulletin Médical*, 61, N° 18, 21 Juin 1947.
- 121 SIMON (Clément) : La posologie du Bismuth dans le traitement de la Syphilis chez l'adulte. *Prophylaxie Antivénérienne*, Avril 1935.
- 122 SMITH (D.-C.), KAUFMAN (W.-H.) et SHAFER (J.-C.) : Traitement de la Syphilis récente par 600.000 unités de Pénicilline. *Arch. of Derm. and Syph.*, T. 55, N° 5, Mai 1947.
- 123 TOURAINE, LORTAT-JACOB, RUEL et GOSSET : Les Arsenoxydes dans la Syphilis récente. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 9, Nov. 1944.
- 124 TSUN-TUNG et Ch. FRAZIER : Sensibilité à la Pénicilline et morphologie de la souche Reiter de « Tréponème Pallidum » après culture dans les milieux renfermant de la Pénicilline. *Am. Journ. of Syph. Gon and Ven. Dis.*, T. 30, Mai 1946, p. 205-210.
- 125 TUCKER (H.-A.) et ROBINSON (R.-C.-V.) : Délai de disparition de « Tréponème Pallidum » des lésions de la syphilis récente après administration de Pénicilline G cristallisée. *Bull. of The John Hopkins Hospital*, 80, 3 Mars 1947, p. 169-173.

- 126 TURNER (Th.), CUMBERLAND (M.) et HUANG-YING-LI (Baltimore) : Comparative effectiveness of Penicillin G. F. K. and X in experimental Syphilis as determined by a short in vivo method. *Am. Journ. of Syph. Gon and Ven. Dis.*
- 127 TURNER (T.-B.), CUMBERLAND (M.-C.) and LI (H.-L.) : Personal communication, cité par Tucker et Robinson. *Bull. of the John Hopkins Hospital*, T. 80, 3 Mars 1947.
- 128 TURTON : *British Med. Journ.*, 28 Sept. 1945, cité par Tzanck. *Journées de Montpellier in Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Oct.-Nov. 1947.
- 129 TYSON (W.-G.) : Early Syphilis resistant to Penicillin. *Journées of Investigative Dermatology*, 6, Oct. 1945, p. 279-322.
- 130 TZANCK (A.), SIDI (E.) et MOLINE (R.) : Contribution à l'Etude du traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *Gazette Médicale de France*, T. 53, N° 16, Août 1946.
- 131 TZANCK (A.) : Traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *Journées de Montpellier, in Ann. de Derm. et Syph.*, N° 9-10, Octobre-Novembre 1947, p. 281-292.
- 132 ULLMO (A.) : Trois cas de récidives cliniques et sérologiques de Syphilis après traitement par la Pénicilline. *Réunion Dermatologique de Strasbourg*, 7 Décembre 1946.
- 133 VIGNE (P.) : Traitement de la Syphilis par la Pénicilline. Premiers résultats à Marseille. *Presse Médicale*, N° 34, 20 Juillet 1946, p. 492.
- 134 WILE (U.) (Ann. Arbor U.S.A.) : Expérience américaine de Pénicillinothérapie dans les maladies vénériennes. *Journal des Praticiens*, N° 11, 20 Avril 1946, p. 81-83.
- 135 WILE (U.) : Le traitement de la Syphilis récente par la Pénicilline. *J.A.M.A.*, 131, N° 4, 25 Mai 1946, p. 265-271.
- 136 WILE (U.) : Discussion sur le traitement de la Syphilis par la Pénicilline. *British Journal of Venereal Diseases*, 24, 1^{er} Mars 1948, p. 16-17.
- 137 WILE (U.) : La Pénicilline en vénéréologie. *Acad. de Médecine*. Séance du 26 Février 1946, in *Bull. de l'Acad. de Médecine*, T. 130, p. 143-144.
- 138 X. : Pénicillinothérapie de la Syphilis. *War Department Technical Bulletin* N° 106, 11 Octobre 1944.
- 139 X. : Résistance acquise du Tréponème pâle à la Pénicilline. *J.A.M.A.*, T. 133, N° 17, 26 Avril 1947.
- 140 X. : Action de la Pénicilline sur le Tréponème syphilitique. *La Prensa Medica Argentina*, 36, N° 13, Mars 1947, p. 604-605.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
La Pénicilline dans la Syphilis en général	15
Action tréponémicide des Antisypilitiques classiques ..	21
Action tréponémicide expérimentale de la Pénicilline ..	27
Action tréponémicide clinique de la Pénicilline	33
Observations	41
Le Problème de la Pénicillino-résistance	53
Conclusions	57
Bibliographie	59

